



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**A INTER-RELAÇÃO ENTRE A PERIODONTITE E A
DOENÇA INTESTINAL INFLAMATÓRIA CRÓNICA**

Trabalho submetido por
Ricardo de Oliveira Rua Gomes Soares
para a obtenção do grau de **Mestre em Medicina Dentária**

Setembro 2016



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**A INTER-RELAÇÃO ENTRE A PERIODONTITE E A
DOENÇA INTESTINAL INFLAMATÓRIA CRÓNICA**

Trabalho submetido por
Ricardo de Oliveira Rua Gomes Soares
para a obtenção do grau de **Mestre em Medicina Dentária**

Trabalho orientado por
Dr. Francisco Proença

Setembro 2016

Dedicatória

Dedico este trabalho a quem me acompanhou durante 24 anos
São as pessoas mais importantes da minha vida
Nos momentos de derrota ou de vitória
De choro ou de alegria
Nunca me deixaram cair
Sempre me deram a mão
Pelo que me ensinaram e transmitiram
Nada disto era possível
Hoje sou o que sou graças

Aos meus queridos avós Ana Maria e Amável
Aos meus pais Anabela e António
À minha família

*“Dois caminhos dividiram-se numa
floresta e eu... eu escolhi o menos
percorrido. Isto fez toda a diferença.”*

Robert Frost

Agradecimentos

Ao Sr. Dr. Francisco Proença expresso o meu sincero e profundo agradecimento, pela orientação de todo o trabalho aqui por mim desenvolvido e pelos conhecimentos transmitidos, que em muito melhoraram a minha aprendizagem enquanto aluno. Agradeço ainda a incondicional disponibilidade para atender às minhas solicitações.

À instituição na qual “vivi” durante 5 anos, Instituto Superior de Ciências da Saúde, professores e funcionários agradeço os bons e os maus momentos que guardarei sempre como boas recordações. Levarei desta casa toda a aprendizagem que me ofereceram. Obrigado pelos ensinamentos que me proporcionaram, como profissional, levá-los-ei para o meu futuro, por onde quer que ele siga.

Aos meus pais... não existem palavras nem é um mero parágrafo que vai conseguir expressar um dos meus maiores agradecimentos, que renovarei diariamente ao longo de toda a minha vida. Sem vocês os sonhos não passariam de apenas isso, meros pensamentos abstratos impossíveis de realizar. Devo a vocês tudo aquilo que sou hoje, nada disto seria possível sem o vosso apoio. Este trabalho carrega um sonho que também é vosso. O meu muito obrigado por nunca me terem faltado com nada, algumas vezes com abdicação e privação, e pelo amparado das palavras certas nos meus momentos de dúvida e de fraqueza, obrigado pelo porto de abrigo onde sempre me acolheram. Com o culminar desta fase, desejo ter oportunidade de retribuir todo o carinho, apoio e dedicação que constantemente me oferecem. Obrigado Mãe e Pai!

Aos meus avós, segundo pilar da minha vida, quero também expressar um agradecimento especial. Sempre me deram o carinho, conforto e apoio para chegar até aqui. Foram tantos os conselhos que me deram, e paciência tiveram “esquecendo-se”, muitas vezes, até de viver a sua própria vida para me dedicarem a sua atenção e ajudar a chegar mais além. Jamais os poderia aqui esquecer, nem nunca os esquecerei. Para mim, foram pais duas vezes. Obrigado por tudo Avó e Avô!

À minha família toda por estarem presentes nos momentos mais importantes do meu percurso, por se mostrarem sempre disponíveis para me ajudar, fosse em que circunstância fosse. Muito Obrigado!

Aos meus amigos, cujos nomes não irei mencionar, mas que bem sabem quem são. Também a eles fico grato pela amizade verdadeira que sempre me ofereceram. Sei que os terei para a vida e jamais faltarão à chamada. Obrigado a todos vocês!

Resumo

A doença intestinal inflamatória abrange várias entidades clínicas tendo como característica principal a inflamação crónica do tubo digestivo, sendo a colite ulcerosa e a doença de Crohn as formas mais frequentes.

Sendo uma patologia crónica, a doença intestinal inflamatória pode afetar diferentes órgãos e sistemas do organismo, para além do trato gastrointestinal.

A periodontite é um processo inflamatório crónico multifactorial como resposta à agressão das bactérias do biofilme dentário, podendo estar associado a outras doenças inflamatórias crónicas devido ao facto de ser foco de inflamação sistémica.

De entre as diversas manifestações extra-intestinais associadas à doença intestinal inflamatória, ao nível da cavidade oral destacam-se a cárie dentária, lesões na mucosa e a periodontite.

A periodontite e a doença intestinal inflamatória foram abordadas em vários estudos e algumas teorias foram consideradas, no entanto, os mecanismos patogénicos associados às citocinas pro-inflamatórias parece ser a principal razão para relacionar as duas entidades clínicas.

Contudo, são necessários mais estudos clínicos e investigações científicas que comprovem esta associação e que esclareçam quais os mecanismos exatos de correlação entre as duas doenças.

Palavras-chave: Doença intestinal inflamatória, doença de Crohn, colite ulcerosa, Periodontite

Abstract

Inflammatory bowel disease encompasses several clinical entities, whose main feature is the chronic inflammation of the digestive tract, and ulcerative colitis and Crohn's disease are the most representative forms.

As a chronic disease, inflammatory bowel disease may affect different organs systems, beyond the gastrointestinal tract.

Periodontitis is a chronic multifactorial inflammatory process in response to the aggression of the dental biofilm and may be associated with other chronic inflammatory diseases due to the fact that is a focus of systemic inflammation.

Among the various extraintestinal manifestations associated with inflammatory bowel disease, at level of the oral cavity include dental caries, mucosal lesions and periodontitis.

Periodontitis and inflammatory bowel disease have been discussed in several studies and some theories have been considered, however, the pathogenic mechanisms associated with pro-inflammatory cytokines are considered the main reason to relate the two diseases.

However, we need more clinical studies and scientific research to support this association and highlighting what the exact mechanisms of correlation between the two diseases.

Key words: Inflammatory bowel disease, Crohn disease, Ulcerative colitis, Periodontitis

Índice

I.	Introdução	9
II.	Desenvolvimento	13
1.	Doença intestinal inflamatória crónica	13
1.1.	Epidemiologia.....	13
1.2.	Diagnóstico.....	14
1.2.1.	Colite ulcerosa	14
1.2.2.	Doença de Crohn	16
1.3.	Quadro clínico	20
1.3.1.	Colite ulcerosa	20
1.3.2.	Doença de Crohn	21
1.4.	Etiologia e patogénese	22
1.4.1.	Fatores ambientais	22
1.4.2.	Fatores genéticos	24
1.4.3.	Fatores microbianos.....	25
1.4.4.	Fatores imunológicos.....	25
1.5.	Monitorização da doença	27
1.5.1.	Abordagem terapêutica sem a utilização de fármacos.....	27
1.5.2.	Farmacoterapia	28
1.5.2.1.	Aminosalicilatos	28
1.5.2.2.	Corticosteróides.....	29
1.5.2.3.	Fármacos imunossupressores- Tiopurinas.....	30
1.5.2.4.	Fármacos imunossupressores- Metotrexato.....	30
1.5.2.5.	Agentes Anti-TNF (fator de necrose tumoral)	30
1.5.2.6.	Antibióticos	31
1.5.3.	Tratamento cirúrgico.....	31
1.5.3.1.	Doença de Crohn	31
1.5.3.2.	Colite Ulcerosa	32
2.	Doença Periodontal.....	33
2.1.	Etiologia e patogénese da doença periodontal	33
2.2.	As bactérias e a resposta do hospedeiro.....	35
2.3.	A periodontite e as doenças sistémicas	37

3.	Manifestações extraintestinais da doença intestinal inflamatória.....	39
3.1.	Manifestações músculo-esqueléticas	39
3.2.	Manifestações oftalmológicas	40
3.3.	Manifestações mucocutâneas	41
3.4.	Manifestações hepatobiliares	42
3.5.	Manifestações ósseas	42
3.6.	Manifestações orais.....	42
4.	A inter-relação entre a periodontite e a doença intestinal inflamatória	47
III.	Conclusão	51
IV.	Bibliografia	53

Índice de figuras

Figura 1 - Patogénese multifatorial da DII	27
Figura 2 - Patogénese da periodontite	35
Figura 3 - Úlcera aftosa na mucosa labial inferior	44
Figura 4 - Úlcera aftosa na mucosa oral	45
Figura 5- Queilite angular em ambas as comissuras labiais	45
Figura 6- Úlcera aftosa na mucosa labial inferior	46

Índice de tabelas

Tabela 1 - Classificação de Montreal para a colite ulcerosa.....	16
Tabela 2- Classificação de Montreal da doença de Crohn	19

Lista de siglas

AINES- Anti-inflamatórios não esteróides

CU- Colite ulcerosa

DC- Doença de Crohn

DII- Doença intestinal inflamatória

IFN- γ - Interferão gama

IL- Interleucinas

LPS- Lipopolissacáridos

MMP- Metaloproteinases da matriz

PGE₂- Prostaglandina E2

PMN- Polimorfonucleares

RM- Ressonância magnética

TNF- α - Fator de necrose tumoral alfa

Th- Linfócitos T-*helper*

TC- Tomografia computadorizada

TLR- recetores do tipo *toll like*

I. INTRODUÇÃO

O objetivo desta monografia é descrever como duas doenças muito prevalentes se inter-relacionam. As duas entidades que vão ser abordadas são a doença periodontal (DP) e a doença intestinal inflamatória (DII).

Tendo em vista facilitar a compreensão do trabalho, o desenvolvimento está dividido em quatro pontos fundamentais. O primeiro diz respeito à DII, onde é explicado o mais importante e relevante inerente à doença. No segundo ponto é abordada a DP. O terceiro ponto vai incidir nas manifestações extraintestinais da DII, sabendo-se que a doença intestinal é considerada uma condição sistémica, podem ser observadas manifestações para além da zona intestinal e por último, tentar perceber como é que a DP e a DII se inter-relacionam.

A DII é uma doença de etiologia desconhecida que tem como principal característica a inflamação crónica do tubo digestivo. Esta doença tem sofrido um aumento exponencial na sua incidência principalmente nos países industrializados (A. Ananthakrishnan, 2015; Bernstein et al., 2015; Boirivant & Cossu, 2012; Frolkis et al., 2013).

A doença de Crohn (DC) e a colite ulcerosa (CU) são as duas entidades patológicas principais da DII (Boirivant & Cossu, 2012; Grossner-Schreiber et al., 2006).

A DII pode ser considerada uma doença sistémica, dado que frequentemente se apresenta associada a manifestações extraintestinais. Estas manifestações podem preceder ou serem concomitantes com os sintomas intestinais e afetar vários órgãos e sistemas (Ardizzone, Puttini, Cassinotti, & Porro, 2008; Harbord et al., 2016; B. Singh et al., 2015).

Entre 6% a 47% dos doentes com DII apresentam, pelo menos uma manifestação extraintestinal. O seu aparecimento resulta de alterações do sistema imunitário,

modificações na atividade da microbiota, complicações da terapêutica e deficiências nutricionais (Ardizzone et al., 2008).

De entre as diversas manifestações extraintestinais destacam-se as manifestações oftalmológicas, musculoesqueléticas, cutâneas, hepatobiliares, ósseas e orais (Ardizzone, Puttini, Cassinotti, & Porro, 2008; Harbord et al., 2016; Karmiris et al., 2015; B. Liu et al., 2012).

As manifestações extra-intestinais na cavidade oral foram descritas, pela primeira vez em 1969, na DC. Elas englobam lesões ao nível da mucosa, do periodonto e do dente, podendo surgir em simultâneo com o desenvolvimento da doença intestinal (Daley & Armstrong, 2007; Lankarani, Sivandzadeh, & Hassanpour, 2013).

A DP é caracterizada por uma inflamação causada pela acumulação de biofilme bacteriano e pode ser dividida em duas entidades, designadamente, a gengivite e a periodontite (Abusleme et al., 2013; Cekici, Kantarci, Hasturk, & Van Dyke, 2014; Darveau, 2010).

Ao contrário da gengivite, que é um processo inflamatório reversível afetando apenas a gengiva, pois não há destruição dos tecidos de suporte dos dentes, a periodontite pode causar danos irreversíveis, como a destruição do ligamento periodontal, do osso alveolar e da gengiva, podendo levar, em casos graves à perda dos dentes (Ebersole et al., 2013; Yucel-Lindberg & Båge, 2013).

A prevalência das lesões orais na DII é muito variável entre 5 a 50%. Existem estudos que apontam a relação da cárie dentária com a DII, descrevendo a sua maior prevalência nestes doentes. A doença periodontal constitui também objeto de algumas análises, com alguns estudos a proporem uma maior suscetibilidade para esta doença (Grossner-Schreiber et al., 2006; Lankarani, Sivandzadeh, & Hassanpour, 2013; Szymanska, Lördal, Rathnayake, Gustafsson, & Johannsen, 2014; Vavricka et al., 2013).

As manifestações orais da DII constituem um problema clínico, para o qual o médico dentista deve estar alertado. Para tal, é necessário o trabalho conjunto e

multidisciplinar com outras áreas da medicina, de modo a melhorar a qualidade de vida destes doentes. É fundamental reconhecer estas manifestações, uma vez que podem preceder o aparecimento dos sintomas intestinais. Por conseguinte, o papel do médico dentista pode ser crucial para o diagnóstico precoce da DII.

II. DESENVOLVIMENTO

1. Doença intestinal inflamatória crónica

1.1. Epidemiologia

A CU é mais prevalente do que a DC, tendo ambas incidência mais elevada no Norte da Europa e América do Norte. A incidência da CU na América do Norte ronda os 0 a 19,2 casos por 100.000 pessoas/ano e para a DC cerca de 0,3 a 20,2 casos por 100.000 pessoas/ano. Na Europa estes valores variam entre 0,6 a 24,3 para a CU e 0,3 a 12,7 para a DC por 100.000 pessoas/ano (A. Ananthakrishnan, 2015; Boirivant & Cossu, 2012; Burisch, Jess, Martinato, & Lakatos, 2013; Castaño-Milla et al., 2014; Ordás, Eckmann, Talamini, Baumgart, & Sandborn, 2012; Van Assche et al., 2010).

Ambas as doenças estão associadas a um padrão de incidência bimodal, ou seja, apresentam um pico primário principal entre os 15 e 30 anos de idade, e um segundo com menor relevância entre os 50 e 70 anos (Boirivant & Cossu, 2012; Kaistha & Levine, 2014; Long & Ponder, 2013; Ordás et al., 2012).

Atualmente, estima-se que 2,5 a 3 milhões de pessoas na Europa tenham DII, o que corresponde a cerca de 0,3% da população europeia, tendo um custo anual médio de cerca 4,6 a 5,6 mil milhões euros/ano. (A. Ananthakrishnan, 2015; Burisch et al., 2013).

O número de casos tem aumentado significativamente em países industrializados e, sobretudo, em zonas urbanas, o que sugere que fatores ambientais possam estar associados ao desenvolvimento da doença. À medida que os países em desenvolvimento, como a Índia e a China, se tornaram mais industrializados, a incidência de DII aumentou. No que diz respeito ao nível socioeconómico, ele tem implicações na prevalência da doença sendo esta maior nas classes sócio-económicas mais altas (Burisch et al., 2013; Frolkis et al., 2013; Ordás et al., 2012; Van Assche et al., 2010).

Na CU não existe predileção pelo sexo, tendo uma distribuição igual em género, no entanto, certos estudos tem revelado um aumento ligeiro da sua incidência no sexo

masculino (A. Ananthakrishnan, 2015; Ho, Boyapati, & Satsangi, 2015; Ordás et al., 2012).

Embora mais mulheres do que homens apresentem DC, a incidência na população mais jovem tem sido maior em homens durante a última década e, ao longo do tempo, a distribuição tem vindo a tornar-se semelhante em relação a ambos os sexos. (Bernstein et al., 2015; Hart & Ng, 2015).

1.2. Diagnóstico

1.2.1. Colite ulcerosa

O *Gold standard* para o diagnóstico da CU não está definido, devendo ser baseado na história clínica do doente e nos exames complementares de diagnóstico como a colonoscopia e o exame anátomo-patológico. A presença de sangue e muco nas fezes pode ser indicativo de CU, contudo, para o diagnóstico ser definitivo, é crucial despistar outras causas de diarreia que possam levar a um diagnóstico errado de CU, sejam elas de origem infecciosa ou não infecciosa (Bernstein et al., 2015; Dignass et al., 2012; Ho et al., 2015; Ordás et al., 2012).

A CU inicia-se por um processo inflamatório da mucosa do intestino grosso envolvendo o reto podendo-se estender a todo o cólon (Boirivant & Cossu, 2012; Ho et al., 2015; Ordás et al., 2012).

Os achados da colonoscopia revelam alterações inflamatórias. Na inflamação leve há eritema, congestão vascular e perda de padrão vascular da mucosa do cólon. Na colite moderada existe a perda completa do padrão vascular, sangue aderido à superfície da mucosa e erosões, observando-se um padrão com aspeto granular, sendo a mucosa bastante friável. A colite severa é caracterizada por hemorragia espontânea e ulceração da mucosa (Boirivant & Cossu, 2012; Dignass et al., 2012).

As biópsias obtidas pela colonoscopia para análise anátomo-patológica, constituem informação fundamental para um correto diagnóstico. As alterações histológicas

revelam ulcerações, abscessos das criptas, infiltrado inflamatório da lâmina própria, depleção das mucinas, agregados linfóides e perda das células caliciformes (Bernstein et al., 2015; Boirivant & Cossu, 2012; Dignass et al., 2012; Ho et al., 2015).

Dependendo dos segmentos do cólon que estão afetados, a extensão da doença pode ser classificada em proctite, quando envolve o reto, se atinge o cólon descendente, refere-se como colite esquerda e, quando afeta todo o cólon como pancolite (Boirivant & Cossu, 2012; Dignass et al., 2012; Laranjeira, Valido, Fonseca, Coutinho, & Leitão, 2014; Ordás et al., 2012).

Saber a extensão da CU é muito importante aquando do diagnóstico, para uma seleção apropriada do tratamento, o que influenciará o *follow-up* a curto e médio prazo. Para além disso, permite-nos estar mais atentos à possibilidade de desenvolvimento do cancro do cólon, visto que, as evidências correlacionam a extensão da doença no momento do diagnóstico, com o risco de malignidade (Bernstein et al., 2015; Boirivant & Cossu, 2012; Castaño-Milla et al., 2014).

A severidade da doença é classificada de acordo com o número de dejeções diárias e a presença de sinais sistémicos de inflamação, como taquicardia e febre (Dignass et al., 2012; Ho et al., 2015; Ordás et al., 2012).

O diagnóstico diferencial é realizado entre outras entidades patológicas, mais comumente, com a DC, cancro do cólon, infeção por citomegalovírus, colite provocada por anti-inflamatórios não esteróides (AINES), tuberculose intestinal, colite isquémica, colite amebiana, disenteria bacteriana e colite indeterminada. Esta colite é designada aquando do diagnóstico de DII, em cerca de 15% dos casos, quando é indistinguível se estamos perante a DC ou CU, pelo que é utilizado esta determinação, sendo considerada uma DII não classificada (Bernstein et al., 2015; Ho et al., 2015).

A classificação mais aceite atualmente para classificar a CU é a classificação de Montreal. Consiste numa escala que avalia a extensão e severidade da doença. Segundo a extensão, os doentes podem ser classificados como tendo proctite (E1), colite esquerda (E2) ou pancolite (E3). No que diz respeito à severidade, a classificação de Montreal faz uma adaptação do índice de *Truelove-Witts* que apresenta quatro estádios:

S0 (remissão); S1 (leve); S2 (moderada) e S3 (severa) (Conrad, Roggenbuck, & Laass, 2014; Dignass et al., 2012; Ho et al., 2015) (Tabela 1).

Tabela 1 - Classificação de Montreal para a colite ulcerosa

Extensão da doença (E)	
E1	Proctite - inflamação limitada ao reto
E2	Colite esquerda - inflamação limitada à porção do cólon distal ao ângulo esplênico
E3	Pancolite - inflamação estende-se a todo o cólon
Severidade da doença (S)	
S0	Remissão - sem sintomas
S1	Leve - até 4 dejeções por dia (com ou sem presença de sangue), ausência de sintomas sistêmicos (pulso, temperatura), hemoglobina e velocidade de sedimentação (VS) dentro da normalidade
S2	Moderada - mais de 4 dejeções por dia com sinais sistêmicos
S3	Severa - dejeções pelo menos 6 vezes por dia com presença de sangue, frequência cardíaca superior a 90 pp/m, temperatura superior a 37,5°C, hemoglobina inferior a 10,5x10 g/L e VS superior a 30 mm/H

Fontes: (Bairivant & Cossu, 2012; Dignass et al., 2012; Ordás et al., 2012)

1.2.2. Doença de Crohn

O diagnóstico da DC deve ser realizado com base na história clínica, em conjunto com achados objetivos encontrados pela endoscopia, exames imagiológicos, hematológicos e anatomopatológicos (Alawi, 2013; Bairivant & Cossu, 2012; Van Assche et al., 2010).

A história clínica do doente deve referir o período do início dos sintomas, história de viagens recentes, tipo de alimentação, uso de AINES, hábitos tabágicos, história familiar de DC ou outra DII, diarreia noturna, infecções intestinais recentes e presença de sangue ou muco nas dejeções (é menos comum quando comparado com a CU, no entanto, ainda se encontra presente em cerca de 40 a 50% dos doentes). O exame objetivo deve incluir temperatura corporal, pressão arterial, frequência cardíaca, presença de dor abdominal e observação da mucosa do períneo. Deve-se ter especial atenção às manifestações extraintestinais, que podem ser os sintomas primários da doença, localizados na cavidade oral, olhos, pele e articulações. A presença de fistulas ou fissuras perianais podem ser sugestivas de DC. Em doentes com quadro leve a moderado, o exame objetivo pode não apresentar alterações, contudo, na forma severa apresenta taquicardia, febre e dor abdominal (Baumgart & Sandborn, 2012; Hart & Ng, 2015; Van Assche et al., 2010).

Em caso de suspeita de DC, o resultado dos exames laboratoriais incluem valores aumentados na velocidade de sedimentação, proteína C-reativa e anticorpos anti-*Saccharomyces cerevisiae*. Em situações mais severas há anemia, trombocitose e hipoalbuminemia. A lactoferrina é um biomarcador encontrado no exame realizado às fezes, tendo um fator preditivo positivo de cerca de 85 a 90% para distinguir a DII de outras doenças intestinais. Em casos de diarreia infecciosa deve ser considerado o despiste para a toxina A, produzida pelo *Clostridium difficile* (Baumgart & Sandborn, 2012; Hart & Ng, 2015; Van Assche et al., 2010).

Na suspeita de DC, a ileocolonoscopia e as biópsias do íleo terminal são os exames de primeira linha para estabelecer o diagnóstico. A endoscopia digestiva alta é utilizada em doentes com sintomas no trato gastrointestinal superior, para confirmação do envolvimento gastroduodenal (Bernstein et al., 2015; Boirivant & Cossu, 2012; Hart & Ng, 2015; Van Assche et al., 2010).

A ileocolonoscopia é mais fiável no diagnóstico da DC do íleo terminal em lesões leves, quando comparada com a ressonância magnética (RM) e a tomografia computadorizada (TC) (Bernstein et al., 2015; Van Assche et al., 2010).

A radiografia abdominal não é um meio de diagnóstico para a DC, no entanto, é válida em doentes com sintomatologia aguda, para avaliar a extensão e severidade da inflamação no intestino grosso e a dilatação no intestino delgado. Complicações da DC como o cálculo renal e sacroileíte podem ser observados na radiografia (Hart & Ng, 2015; Van Assche et al., 2010).

Existem diversos exames complementares de diagnóstico para estabelecer a extensão da DC, de entre os quais se destacam, a RM e a TC, que têm revelado elevada precisão na deteção do envolvimento do intestino delgado e de complicações extraluminais da doença. Ambas as técnicas podem ser utilizadas por enterografia, usando contraste oral ou intravenoso, por enteróclise, sendo o contraste inserido directamente no intestino. Métodos mais precisos no diagnóstico de lesões de DC estão a ser utilizados, como a endoscopia por cápsula (*WCE-Wireless capsule endoscopy*), particularmente útil em lesões superficiais da mucosa. Porém, está contraindicado o seu uso em doentes com obstrução gastrointestinal, fístulas e em doentes com pacemakers. Embora alguns autores considerem que possa ser utilizado como exame de primeira linha, ainda carece de alguma precisão. Deve ser utilizado quando a suspeita de DC é elevada ou quando o resultado por ileocolonoscopia ou outros exames imagiológicos sejam negativos (Bairivant & Cossu, 2012; Hart & Ng, 2015; Van Assche et al., 2010).

O diagnóstico diferencial é feito com diversas entidades patológicas, das quais se destacam a CU, doença de Behcet's, doença celíaca, sarcoidose, cancro colo-retal, cancro do intestino delgado, tuberculose intestinal, infecções por citomagalovírus, proctite por herpes simplex e enteropatia por anti-inflamatórios não esteróides (Baumgart & Sandborn, 2012; Bernstein et al., 2015; Hart & Ng, 2015).

Em 1998, em Viena, um grupo de trabalho internacional classificou a DC de acordo com a idade do doente aquando do diagnóstico (*A-age*), localização da doença no trato gastrointestinal (*L-location*) e o seu comportamento (*B-behaviour*) como desenvolvimento de doença estenosante ou penetrante, denominada de classificação de Viena. Mais tarde, em 2005, foi aprovada a classificação de Montreal, que ainda é hoje a mais aceite. Esta revisão aperfeiçoada da classificação de Viena, permitiu uma classificação fenotípica mais precisa e uma menor variabilidade inter-observador. As categorias mantiveram-se inalteradas, apenas se modificou internamente o seu conteúdo

(Baumgart & Sandborn, 2012; Hart & Ng, 2015; Rebelo, Rosa, Moreira, & Cotter, 2011) (Tabela 2).

Tabela 2- Classificação de Montreal da doença de Crohn

Idade diagnóstico (A)	
A1	Antes dos 16 anos
A2	Entre os 17 e 40 anos
A3	Acima dos 40 anos
Localização (L)	
L1	Ao nível do íleo
L2	Atingimento do cólon
L3	Localização ileocólica
L4	Qualquer das localização anteriores mais atingimento de qualquer área intestinal proximal ao íleo terminal (trato gastrointestinal superior)
Comportamento (B)	
B1	Não obstrutivo, não fistulizante ou fenótipo inflamatório – presença de pequenas lesões inflamatórias
B2	Obstrutivo/estenossante – diminuição do lúmen intestinal, sem evidência de fístulas
B3	Penetrante – presença de fístulas, massas abdominais inflamatórias e ainda abscessos intra-abdominais

Fontes: (Baumgart & Sandborn, 2012; Hart & Ng, 2015; Rebelo, Rosa, Moreira, & Cotter, 2011)

1.3. Quadro clínico

1.3.1. Colite ulcerosa

A história clínica da CU é caracterizada por períodos de atividade alterando com períodos de remissão. Aquando do diagnóstico a maioria dos doentes apresentam um quadro de doença leve a moderada e 10% tem um quadro clínico com sintomatologia severa (Bernstein et al., 2015; Dignass et al., 2012; Ordás et al., 2012).

O quadro de remissão caracteriza-se por ser uma fase de completa resolução de sintomas (frequência de dejeções inferior ou igual a 3 vezes por dia sem a presença de sangue e a imagem por endoscopia não apresenta alterações na mucosa). A reativação da doença é definida pelo aumento dos sintomas, no doente com CU estabilizada e em remissão, sendo a hemorragia retal fator inicial desta fase (D'Haens et al., 2007; Dignass et al., 2012; Travis et al., 2011).

Os sintomas major são a diarreia, hemorragia retal, tenesmo, presença de muco ou pús nas fezes, perda de peso, astenia e dor abdominal. Em caso de anorexia e febre, existe agravamento do quadro clínico, sendo compatível com CU severa. A extensão e severidade da doença são fatores preponderantes para o tipo de sintomas. Em cerca de 90% dos doentes apresentam sangue nas fezes como sintoma primário (Dignass et al., 2012; Ho et al., 2015; Kaistha & Levine, 2014; Ordás et al., 2012).

No momento do diagnóstico, 30 a 50% dos doentes apresentam a doença confinada ao reto e à sigmóide. Em cerca de 20 a 30% apresentam doença desde o cólon descendente ao ângulo esplénico e em 20% há atingimento de todo o cólon (Dignass et al., 2012; Laranjeira et al., 2014; Ordás et al., 2012).

O risco de cancro do cólon está aumentado para os doentes diagnosticados há 8 ou mais anos em que não tenha sido controlada a atividade da doença. Nos primeiros 10 anos o risco é de 2% e de 8% aos 20 anos, aumentando para 18% em doentes com mais de 30 anos de diagnóstico de CU. Estudos recentes revelam que o risco de cancro colo-retal está a diminuir devido à respostas das doenças à terapêutica instituída (Bernstein et al., 2015; Danese & Fiocchi, 2011; Kaistha & Levine, 2014).

Na CU, a colangite esclerosante primária está associada ao risco aumentado de colangiocarcinoma e ao cancro colo-retal (Bernstein et al., 2015; Ordás et al., 2012).

Nos primeiros 3 a 7 anos após o diagnóstico, 25% dos doentes encontram-se em remissão, 18% revelam ainda atividade da doença (pelo menos uma vez ao ano) e 57% apresentam recaídas intermitentes (Langholz, 2010; Viennot et al., 2009).

1.3.2. Doença de Crohn

A evolução clínica da doença é tipicamente crónica e intermitente, com períodos de atividade e remissão. Após o 1º ano do diagnóstico, 10 a 30% dos doentes tiveram recaída ou exacerbação dos sintomas, 15 a 25% apresentaram alguma sintomatologia e 50 a 65% encontravam-se em remissão. Um *follow-up* de 10 a 15 anos demonstrou que a maioria dos doentes (mais do que 73%) se encontravam num estadio crónico e intermitente, 10% mantiveram-se em remissão e 20% apresentavam-se com doença em fase ativa (Boirivant & Cossu, 2012).

A DC apresenta a capacidade de afetar qualquer parte do tubo digestivo, sendo mais incidente no íleo terminal e no cego. De acordo com a sintomatologia da doença, que pode surgir em diferentes localizações, esta pode receber diferentes designações: ileocolite, jejunoileíte, colite, doença perianal e doença gastroduodenal. Cerca de 45% dos casos ocorrem no íleo terminal e no cólon, 20% apenas no cólon, 30% no intestino delgado e 5% na zona gastroduodenal (Boirivant & Cossu, 2012; Hart & Ng, 2015; Kaistha & Levine, 2014).

Os sintomas da DC podem ser muito heterogéneos e dependem da localização e da severidade da doença, assim como da presença ou não de manifestações extraintestinais. De entre os sintomas mais relevantes e gerais encontram-se a diarreia (70 a 90%) por mais de 6 semanas, dor abdominal (45 a 66%) e/ou perda de peso (65 a 70%). A nível sistémico, pode ser comum a anorexia e a febre (Bernstein et al., 2015; Boirivant & Cossu, 2012; Hart & Ng, 2015; Van Assche et al., 2010).

Durante o curso da doença, como consequência da inflamação transmural, podem ocorrer fistulas ao trato urinário, abscessos intra-abdominais e doença perianal (Bernstein et al., 2015; Boirivant & Cossu, 2012).

Doentes que apresentem DC no intestino delgado têm risco aumentado de desenvolver adenocarcinoma, no entanto é raro, pois este cancro constitui menos de 5% de todos os cancros do trato gastrointestinal (Bernstein et al., 2015; Boirivant & Cossu, 2012).

1.4. Etiologia e patogénese

Embora a etiologia da DII seja desconhecida, investigações recentes indicam que a suscetibilidade genética individual, o ambiente externo, a microbiota intestinal e a resposta imune estão associadas à patogénese da doença (A. Ananthakrishnan, 2015; Kaistha & Levine, 2014; Zhang & Li, 2014).

1.4.1. Fatores ambientais

Os factores ambientais são importantes na patogénese da DII. O tabaco, a dieta, o uso de fármacos, a geografia e o stress são fatores de risco. De todos eles o que tem sido mais estudado é o tabaco (A. Ananthakrishnan, 2015; Boirivant & Cossu, 2012; Kaistha & Levine, 2014; Zhang & Li, 2014).

O primeiro estudo sobre a relação do tabaco e a CU surgiu em 1982 por Harries. Estudos de meta-análise confirmaram que o tabaco tem efeitos protetores na CU, contribuindo para um rácio mais baixo de recaídas. Por outro lado, na DC os fumadores tem risco aumentado para desenvolverem a doença, aumentado a taxa de insucesso no pós-operatório. A cessação tabágica na DC é aconselhada, enquanto que, na CU a cessação é fator precipitante para o aumento dos sintomas (Alawi, 2013; A. Ananthakrishnan, 2015; Harries, Baird, & Rhodes, 1982; Long & Ponder, 2013; Ordás et al., 2012).

Existem diversas hipóteses para tentar esclarecer a razão pela qual o tabaco tem efeitos diferentes na CU e na DC, contudo, nenhuma razão plausível ainda foi encontrada, embora a nicotina e o stress oxidativo sejam os fatores que mais convergem para a resposta (A. Ananthakrishnan, 2015; Frolkis et al., 2013; Long & Ponder, 2013).

A vitamina D está relacionada com o metabolismo do cálcio. É possível que possa afetar o sistema imune através dos linfócitos T e B, tendo impacto no desenvolvimento da DII. Os doentes diagnosticados com DII apresentam défice de vitamina D, tendo risco mais elevado de desenvolverem osteoporose (A. Ananthakrishnan, 2015; Leslie, Miller, Rogala, & Bernstein, 2008; Long & Ponder, 2013; Zhang & Li, 2014).

O estilo de vida (stress, sono e o exercício físico), está intimamente ligado à DII. O stress influencia a inflamação intestinal, através do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e sistema nervoso autónomo, resultando na produção de citocinas pro-inflamatórias, ativação de macrófagos, alteração da permeabilidade e da microbiota intestinal. Estudos revelam que a associação entre o stress e a depressão aumenta o risco de DII. A atividade física diminui o risco de DC em 44%, ao passo que, o sedentarismo aumenta esse risco. Os distúrbios do sono são comuns na sociedade, mas é mais frequente nestes doentes, sobretudo na fase ativa da doença (A. Ananthakrishnan, 2015; Frolkis et al., 2013; Zhang & Li, 2014).

Evidências de estudos recentes sugerem que a poluição do ar contribui para o risco de CU e DC. Em zonas industrializadas esse risco está aumentado. A elevada poluição correlaciona-se com o aumento da circulação de leucócitos polimorfonucleares (PMN) e citocinas plasmáticas (Frolkis et al., 2013; Zhang & Li, 2014).

A dieta é o fator ambiental de maior risco que pode influenciar diretamente a composição da microbiota intestinal. Estudos de caso-controlo referem que uma alimentação rica em fibras, incluindo frutas e vegetais, pode proteger contra a DII, no entanto, outros há que não corroboram esta ideia, por conseguinte a informação relativa ao consumo de fibras é controversa (A. Ananthakrishnan, 2015; Hou, Abraham, & El-Serag, 2011; M Chan et al., 2014; Wedlake, Slack, Andreyev, & Whelan, 2014).

Ananthakrishnan refere que o uso prolongado de grandes doses de AINES aumenta o risco de DC e CU, bem como o uso de contraceptivos orais. A antibioterapia em crianças pode alterar a microbiota contribuindo para a alteração da resposta imunitária intestinal, alterando a suscetibilidade para a DII. Estudos revelaram que a administração deste tipo de fármacos em crianças provoca efeitos a longo prazo, sobretudo quando administrados no primeiro ano de vida (A. N. Ananthakrishnan et al., 2012; Cornish et al., 2008; Khalili et al., 2013; Kronman, Zaoutis, Haynes, Feng, & Coffin, 2012).

1.4.2. Fatores genéticos

Recentemente, têm surgido avanços para compreender a contribuição genética na DII. O gene mais referido nestes estudos foi o NOD2/CARD15, localizado no cromossoma 16. Ele participa na regulação da resposta dos linfócitos T e tornou-se o primeiro gene identificado para a suscetibilidade da DC (Alawi, 2013; Kaistha & Levine, 2014; T.-C. Liu & Stappenbeck, 2016; Zhang & Li, 2014).

A alteração do gene NOD2/CARD15 implica a diminuição da expressão dos péptidos antimicrobianos, diminui a propagação dos linfócitos T-helper, reduzindo a transcrição de citocinas o que prejudica o processo de autofagia celular. Este gene encontra-se expresso em monócitos, macrófagos, células dendríticas e células epiteliais, incluindo células de Paneth. As células de Paneth são encontradas no intestino delgado e desempenham um papel crítico na imunidade microbiana e na defesa do hospedeiro (Alawi, 2013; T.-C. Liu & Stappenbeck, 2016; Sheehan, Moran, & Shanahan, 2015; Zhang & Li, 2014).

Existem outros genes implicados no processo de autofagia celular sendo mais específicos nos doentes com DC, nomeadamente o ATG16L1, IRGM e o LRRK2. A autofagia é um processo catabólico, caracterizado pela degradação de componentes celulares dentro do lisossoma, incluindo organelos que deixaram de ser essenciais à atividade celular. Está implicada em numerosos aspetos biológicos, nomeadamente, na defesa do hospedeiro, imunidade inata e adaptativa e na remodelação celular (A. Ananthakrishnan, 2015; Boirivant & Cossu, 2012; T.-C. Liu & Stappenbeck, 2016).

O gene IL23R tem uma subunidade recetora para uma citocina pro-inflamatória, a IL-23, implicada na resposta imune-adquirida. A interleucina IL-23 é um péptido envolvido na formação de células Th-17. A IL-23 e o Th-17 estão relacionados com a patogénese da DC e da CU. Além deste, outros genes são comuns às duas doenças como o JAK2, o STAT-3 e o IL-12B (Boirivant & Cossu, 2012; T.-C. Liu & Stappenbeck, 2016; Zhang & Li, 2014).

1.4.3. Fatores microbianos

A microbiota intestinal consiste em cerca de 500-1000 espécies bacterianas. Nos doentes com DII essa microbiota é variável. No intestino saudável predominam dois filos major os Bacteroidetes e os Firmicutes. Em caso de doença instalada existe depleção destes microrganismos aumentando os níveis de Enterobactérias na DC e de *Escherichia coli* na CU. O aumento de *Fusobacterium* está associado às duas doenças (A. Ananthakrishnan, 2015; Boirivant & Cossu, 2012; Sheehan et al., 2015; Zhang & Li, 2014).

1.4.4. Fatores imunológicos

A patogénese da DII tem sido dominada pela resposta dos linfócitos T. A disfunção na resposta imune inata e adaptativa contribui para uma resposta intestinal exacerbada. A DC está relacionada à resposta das células Th-1, enquanto que, a CU se relaciona com a resposta Th-2. Recentemente, células Th-17 são descritas como estando envolvidas na resposta inflamatória (Hundorfean, Neurath, & Mudter, 2012; Neurath, 2014; Singh et al., 2016; Zhang & Li, 2014).

Desde a descoberta das Th-17, que produzem citocinas IL-17, tem-se demonstrado que estas estão envolvidas na resposta imune adaptativa, protegendo o hospedeiro contra bactérias patogénicas, fungos e outros agentes microbianos. São originadas a partir de células T naïve CD4⁺ na presença de fator de crescimento β e de IL-6. A sua amplificação e estabilização são suportadas pela IL-21 e IL-23 (Hundorfean et al., 2012; Neurath, 2014; Singh et al., 2016).

A resposta imune inata representa a primeira linha de defesa contra elementos patogênicos. É caracterizada por ser uma resposta rápida e não específica, mediada por células epiteliais, neutrófilos, células dendríticas, monócitos, macrófagos e células *natural killer*. Esta forma de imunidade é iniciada pelo reconhecimento de antígenos microbianos, que são mediados por receptores de reconhecimento padrão os TLR (*toll-like receptors*) na superfície da célula, e por receptores NOD-like no citoplasma (Baird & Cossu, 2012; Zhang & Li, 2014).

Em oposição à resposta inata a imunidade adaptativa é altamente específica, dependendo do tipo e número de células T. As Th-1 induzidas pela IL-12 (fator indutor major das Th-1 em humanos) e pela IL-18 (citocina que aumenta a resposta das Th-1), produzindo grandes quantidades de interferon gama (IFN- γ), enquanto que, as Th-2 liberam IL-4, IL-5 e IL-13 (Neurath, 2014; Zhang & Li, 2014; Zorzi et al., 2013).

Os fatores genéticos, ambientais e imunológicos induzem a perda da função de barreira da mucosa intestinal. Os *trigger points* podem desenvolver infecções em alguns indivíduos. A função de barreira alterada, induz a translocação de bactérias comensais e produtos microbianos do lúmen intestinal para as paredes do intestino, conduzindo à ativação de células imunitárias e à produção de citocinas. Se a inflamação aguda intestinal persistir e não for resolvida com mecanismos anti-inflamatórios desenvolve-se a inflamação intestinal crônica (Indriolo, Greco, Ravelli, & Fagiuoli, 2011; Neurath, 2014) (figura1).

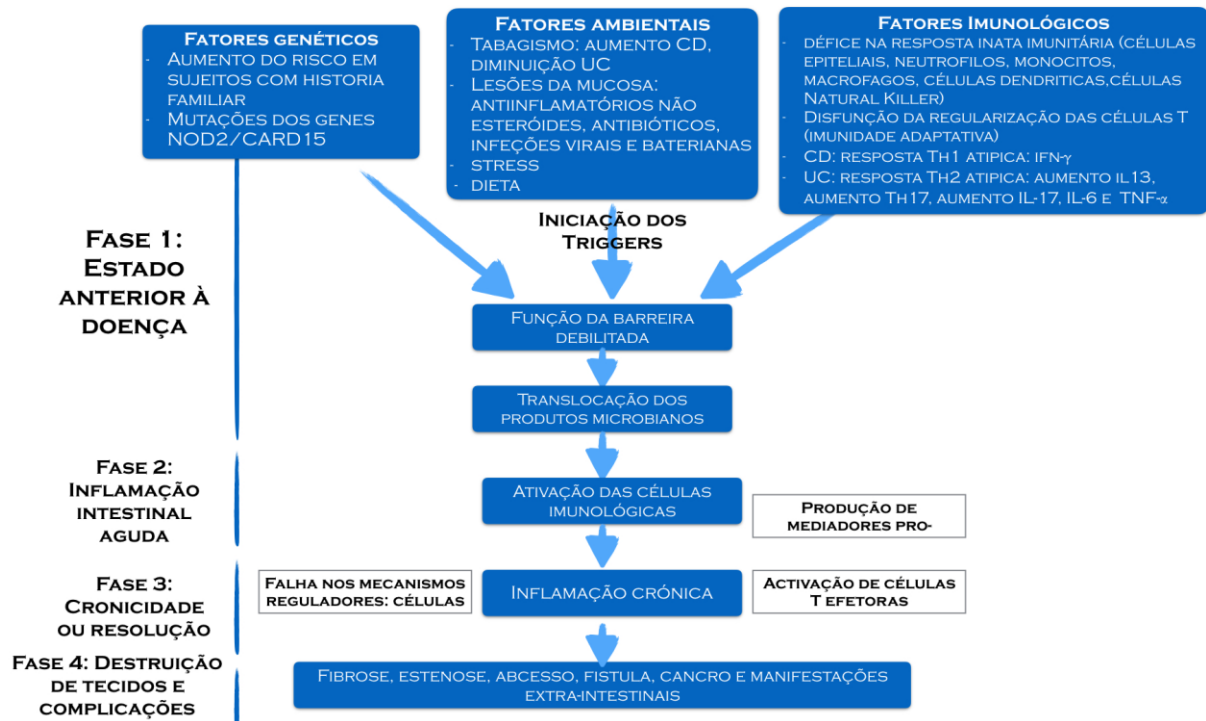


Figura 1 - Patogênese multifatorial da DII

Fontes: (Indriolo et al., 2011; Neurath, 2014)

1.5. Monitorização da doença

A DII não tem cura tendo os doentes de aprender a viver com a sua doença. Torna-se importante obterem uma explicação individual do seu caso e do que realmente os afeta. A participação ativa do doente é fundamental na tomada de decisões terapêuticas (Bernstein et al., 2015).

O controlo da doença requer um tratamento prolongado, baseado na combinação de diversos fármacos. Nos casos onde já não é possível o controlo médico da doença, a cirurgia é a opção (Bernstein et al., 2015).

1.5.1. Abordagem terapêutica sem a utilização de fármacos

A abordagem clínica deve ser baseada na localização da doença, no fenótipo, severidade, complicações, resposta sintomática individual, tolerância medicamentosa, história pregressa e duração da doença bem como o número de recaídas ao longo do

tempo (Bernstein et al., 2015; Boirivant & Cossu, 2012; Hart & Ng, 2015; Ordás et al., 2012).

O tratamento tem como principal objetivo amplificar e otimizar a qualidade de vida do doente. Consegue-se satisfazer esse objetivo através da eliminação de sintomas e minimizando os efeitos secundários a longo prazo, prevenir complicações, evitar cirurgias e hospitalizações e manter um bom suporte nutricional (Bernstein et al., 2015; Kaistha & Levine, 2014).

A dieta e o estilo de vida são fatores primários a ter em conta antes de se avançar para o tratamento medicamentoso ou até mesmo cirúrgico. O impacto da dieta na DII é pouco entendido contudo está descrito que mudanças na dieta podem ajudar na sintomatologia. Deve reduzir-se o consumo de fibras durante a doença ativa o que diminui a frequência dos movimentos intestinais. A redução de oligossacarídeos, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis parecem reduzir os sintomas da doença (Bernstein et al., 2015; Long & Ponder, 2013)

A dieta líquida deve ser utilizada para reduzir sintomas obstrutivos. A nutrição por via entérica pode induzir a remissão em crianças com DC, nas quais existe preocupação com o crescimento ou quando a imunossupressão não é apropriada (Bernstein et al., 2015; Hart & Ng, 2015; Mayberry, Lobo, Ford, & Thomas, 2013).

1.5.2. Farmacoterapia

1.5.2.1. Aminosalicilatos

A primeira linha de terapêutica para CU, em quadros de doença leve a moderada são os aminosalicilatos, compostos por moléculas de ácido aminiosalicílico. Os dois principais fármacos do grupo dos salicilatos utilizados no tratamento da DII são a sulfassalazina e a messalazina (5-ASA). Estes agentes são efetivos na indução e manutenção da remissão. A terapêutica combinada destes fármacos por via oral e tópica parece ser mais eficaz (Bernstein et al., 2015; Boirivant & Cossu, 2012; Ho et al., 2015)

Na DC a sulfassalazina é efetiva em pacientes com doença ativa afetando o cólon, mas não tem qualquer implicação na manutenção da remissão da doença. Os seus efeitos adversos limitam o seu uso nestes doentes (Bernstein et al., 2015; Hart & Ng, 2015).

Doentes a fazer sulfassalazina devem tomar suplementos de ácido fólico. É importante utilizar doses adequadas, 2,0 a 4,8g/dia em doença ativa, ≥ 2 g/dia para manutenção. No entanto a evidência sobre um efeito dose-resposta para além dos 2g/dia é fraca (Bernstein et al., 2015; Ordás et al., 2012).

1.5.2.2. Corticosteróides

Os corticosteróides normalmente proporcionam uma significativa supressão da inflamação, e um alívio rápido dos sintomas. Estes fármacos induzem a remissão em cerca de 60 a 70%, em doentes com uma única exacerbação inflamatória de DC num espaço de 12 meses. São efetivos em quadros moderados a severos. Não têm qualquer papel na manutenção da remissão (Hart & Ng, 2015; Mayberry et al., 2013).

A maioria dos doentes com CU moderada a severa beneficia de corticoterapia oral ou parentérica. Doses intravenosas elevadas continuam a ser a primeira linha de terapêutica medicamentosa em situações agudas (Bernstein et al., 2015; Boirivant & Cossu, 2012; Ho et al., 2015).

Os efeitos secundários dos corticosteróides limitam o seu uso a longo prazo. É recomendado utilizar cálcio e vitamina D como complementos e monitorizar a glicemia e a tensão arterial. Nos doentes que, por algum motivo, estão contra-indicados os corticosteróides a opção será a budesonida que apresenta menos efeitos secundários (não deve ser administrada em DC severa ou exacerbações da doença). A administração depende da localização e da severidade da doença, intravenosa (hidrocortisona, metilprednisolona), oral (prednisona, prednisolona, budesonida) e retal (Bernstein et al., 2015; Mayberry et al., 2013).

1.5.2.3. Fármacos imunossupressores- Tiopurinas

As tiopurinas não são mais eficazes do que o placebo na indução da remissão de DC ou CU, no entanto, são eficazes na manutenção da remissão induzida por corticosteróides. Na administração de tiopurinas (azatioprina ou 6-mercaptopurina) deverá ter-se em atenção a atividade da tiopurina metiltransferase (TPMT). Se a atividade de TPMT for deficiente, deve-se utilizar doses mais reduzidas. As doses normais são para a azatioprina 2-3 mg/kg por dia e para a 6-mercaptopurina 1 a 1,5 mg/kg por dia (Dassopoulos, Sultan, Falck-Ytter, Inadomi, & Hanauer, 2013; Hart & Ng, 2015; Mayberry et al., 2013).

Estes fármacos estão associados ao aumento do risco de linfoma e cancro da pele não-melanoma. O médico deve ter em atenção a neutropénia dos doentes submetidos a esta medicação (Bernstein et al., 2015; Dassopoulos et al., 2013; Mayberry et al., 2013).

1.5.2.4. Fármacos imunossupressores- Metotrexato

O metotrexato é mais eficaz do que o placebo para induzir a remissão da DC e para manutenção da remissão induzida por corticosteróides. Só deve ser utilizado se o doente for intolerante às tiopurinas ou haja contra-indicação para o seu uso. Deve ser evitado em mulheres em idade fértil por interferir com a gravidez (Dassopoulos et al., 2013; Mayberry et al., 2013).

É uma boa opção o seu uso concomitantemente com um agente anti-TNF. O risco para linfomas é mais reduzido quando comparado com as tiopurinas. É aconselhado administrar ácido fólico nos doentes que sigam esta terapêutica. O seu uso em doentes com CU ainda se encontra em discussão (Bernstein et al., 2015; Carbonnel et al., 2015; Dassopoulos et al., 2013).

1.5.2.5. Agentes Anti-TNF (fator de necrose tumoral)

Os agentes anti-TNF devem ser considerados como terapia de primeira linha para doentes que apresentem DII em fase ativa e na DC em que haja envolvimento perianal. Tem igual eficácia na indução e manutenção da remissão. Foi aprovado pela *Food and*

Drugs Administration para o tratamento da DC moderada e severa. O infliximab e o adalimumab são os compostos químicos mais usados. O tratamento com infliximab reduz a percentagem de hospitalização e cirurgia nestes doentes, por isso, os custos associados são mais reduzidos (Bernstein et al., 2015; Boirivant & Cossu, 2012; Costa et al., 2013; Hart & Ng, 2015).

O uso de infliximab e o adalimumab também é uma opção terapêutica na CU com sintomatologia moderada a severa. Em 2013 um novo composto, o golimumab, foi aprovado para aumentar as opções terapêuticas (Bernstein et al., 2015; Ho et al., 2015; Ordás et al., 2012).

Existe um pequeno risco de malignização associado à terapêutica com agentes anti-TNF. O risco de linfoma é reduzido, mas não deve ser minimizado. Outros cancros podem ocorrer, como o cancro da pele não-melanoma ou até mesmo melanoma. Existe também o risco de aparecimento de infeções oportunistas. Se o tratamento falhar ou os doentes se tornarem intolerantes ao infliximab, deve ser administrado adalimumab sendo melhor tolerado e mais eficaz no tratamento da DC (Da, Zhu, Wang, & Lu, 2013; Dassopoulos et al., 2013; Ford & Peyrin-Biroulet, 2013).

1.5.2.6. Antibióticos

Os antibióticos são fármacos que alteram a microbiota intestinal por meio da sua ação antibacteriana, utilizam-se particularmente no tratamento de complicações infecciosas decorrentes da DC, bem como na doença perianal e no pós-operatório da cirurgia de ressecção do íleo. Os antibióticos mais usados são o metronidazol e a ciprofloxacina. Não existem evidências de que os antibióticos sejam eficazes na CU (Bernstein et al., 2015; Hart & Ng, 2015).

1.5.3. Tratamento cirúrgico

1.5.3.1. Doença de Crohn

Cerca de 70 a 75% dos doentes com DC tem necessidade de cirurgia para alívio dos sintomas se o tratamento medicamentoso falhar e se houver necessidade de corrigir complicações. A maioria dos doentes requer, pelo menos, uma intervenção cirúrgica

durante a vida. A cirurgia deve ser considerada primariamente como alternativa ao tratamento médico, no caso de se tratar de um segmento pequeno limitado ao íleo terminal. Casos mais específicos para a cirurgia incluem abscessos, fístulas internas que não respondem à terapêutica medicamentosa, displasia de alto grau e cancro. A cirurgia não cura a doença (existem elevadas taxas de recorrência), no entanto, os doentes podem viver longos períodos com taxas de remissão satisfatórias. Após a cirurgia deve ser administrado azatioprina e metronidazol durante 3 meses, o que tem demonstrado a redução da recorrência (Baumgart & Sandborn, 2012; Bernstein et al., 2015; Boirivant & Cossu, 2012; Hart & Ng, 2015; Mayberry et al., 2013).

1.5.3.2. Colite Ulcerosa

Cerca de 25 a 30% dos doentes com CU necessitam de intervenção cirúrgica, se o tratamento médico não for bem sucedido ou em caso de displasia. A proctocolectomia é a cirurgia mais frequente (Bernstein et al., 2015; Ho et al., 2015; Ordás et al., 2012).

2. Doença Periodontal

2.1. Etiologia e patogênese da doença periodontal

A DP é uma das doenças mais prevalentes na Humanidade, sendo mesmo considerada a segunda doença mais prevalente a nível da cavidade oral a seguir à cárie dentária. Se não for tratada, esta condição pode levar a perda progressiva de osso alveolar podendo resultar na perda do dente (Darveau, 2010; Khan, Kong, Meiller, & Jabra-Rizk, 2015).

O periodonto é constituído por gengiva, ligamento periodontal, cimento radicular e osso alveolar. A doença periodontal é causa principal da perda de dentes no mundo, afetando cerca de 90% da população mundial (Darveau, 2010; Georgijewska et al., 2011; Khan et al., 2015)

A etiologia desta doença é bacteriana. Na cavidade oral encontram-se numerosas espécies microbianas causadoras da doença periodontal. As diversas interações entre o hospedeiro e os microrganismos determinam a severidade da doença (Cekici et al., 2014; Khan et al., 2015).

Embora a placa dentária seja o fator etiológico principal para a iniciação e progressão da doença, é a resposta imunoinflamatória do hospedeiro que causa a destruição irreversível do periodonto (Darveau, 2010; George Hajishengallis, Darveau, & Curtis, 2012; Ohlrich, Cullinan, & Seymour, 2009).

O biofilme microbiano subgengival que rodeia o dente é composto por mais de 700 espécies. A ecologia microbiana das zonas periodontalmente sãs é diferente das zonas com doença periodontal, com predomínio de bactérias Gram negativas (Abusleme et al., 2013; Ebersole et al., 2013).

A destruição do periodonto é o resultado da resposta imunoinflamatória do hospedeiro (Cekici et al., 2014; Ebersole et al., 2013; Yucel-Lindberg & Båge, 2013).

Diversos fatores estão associados à doença periodontal. Os principais são a deficiente higiene oral, o tabaco, a suscetibilidade genética, fatores ambientais, condições sistêmicas e a idade (Khan et al., 2015).

Alguns estudos epidemiológicos têm demonstrado a associação da doença periodontal com diversas doenças sistêmicas. Tem sido demonstrado que, os mediadores pro-inflamatórios implicados na doença periodontal são os mesmos envolvidos nas doenças como a diabetes, doenças cardiovasculares, AVC, artrite reumatóide, complicações durante a gravidez, osteoporose, doença de Alzheimer, disfunção erétil, patologias dos rins e certos cancros (Chapple, 2014; G. Hajishengallis & Lamont, 2012; B. Liu et al., 2012).

Existem duas doenças principais que constituem a doença periodontal: a gengivite consiste na inflamação da gengiva por acumulação de placa bacteriana sem atingimento do sistema de suporte do dente e a periodontite que é um processo inflamatório dos tecidos de suporte do dente, nomeadamente, do ligamento periodontal e osso alveolar. Como resultado formam-se bolsas periodontais. A periodontite crónica apresenta progressão lenta podendo ocorrer em qualquer idade. A periodontite agressiva tem tendência familiar e maior prevalência em pessoas mais jovens. A periodontite é caracterizada por inflamação gengival, hemorragia, recessões gengivais e perda de suporte ósseo podendo ter como consequência a perda do dente (Abusleme et al., 2013; Cekici et al., 2014; Khan et al., 2015; Yucel-Lindberg & Båge, 2013).

A periodontite consiste numa complexa interação entre as bactérias e a resposta do hospedeiro, resultando na alteração do metabolismo ósseo. Os compostos bacterianos do biofilme, como os lipopolissacáridos (LPS) iniciam a resposta imunoinflamatória do hospedeiro, que ativa as células de defesa, incluindo PMN, desencadeando-se a resposta inflamatória. A ativação de células de defesa, resulta na produção de mediadores inflamatórios como citocinas, quimiocinas, prostaglandinas e enzimas proteolíticas (metaloproteinases) que alteram o tecido conjuntivo e o metabolismo ósseo. Se a resposta do hospedeiro for insuficiente para remover os agentes microbianos, uma resposta inflamatória crónica desenvolve-se causando inflamação periodontal e mais tarde periodontite (Yucel-Lindberg & Båge, 2013) (figura 2).

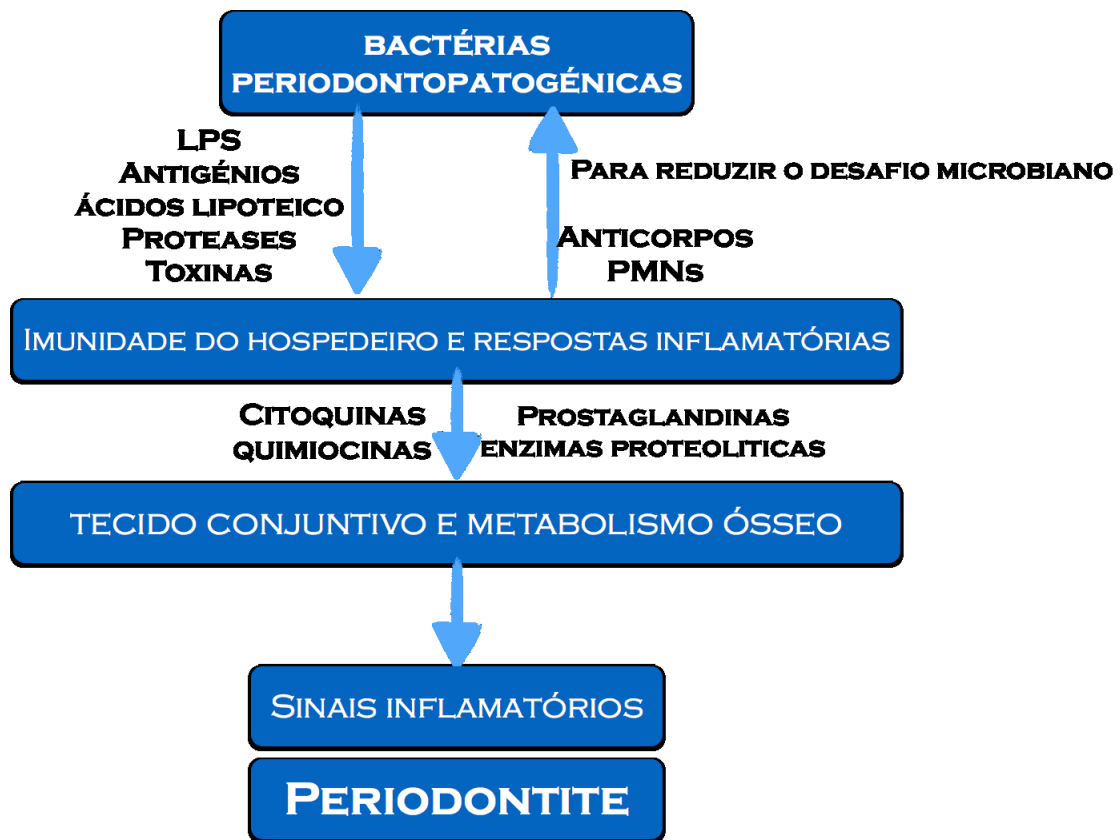


Figura 2 - Patogênese da periodontite
Fonte: (Yucel-Lindberg & Båge, 2013)

2.2. As bactérias e a resposta do hospedeiro

A presença de bactérias periodontopatogênicas são essenciais, mas não suficientes, para o desenvolvimento da doença periodontal. A iniciação e progressão depende de interações complexas entre as bactérias e a resposta imunoinflamatória do hospedeiro (Cifcibasi et al., 2015; Ebersole et al., 2013; Khan et al., 2015).

O estado de saúde periodontal é caracterizado por apresentar principalmente bactérias Gram positivas aeróbias. À medida que a placa bacteriana sofre maturação inicia-se o estadio da doença periodontal. Na gengivite ainda há bactérias Gram positivas, no entanto, começa a haver predomínio de bactérias Gram negativas. Na fase da periodontite, as bactérias predominantes são as Gram negativas anaeróbias. A periodontite é induzida por uma disbiose microbiana. Este conceito da patogênese periodontal foi recentemente apelidado por Hajishengallis e Lamont, de sinergia e disbiose polimicrobiana (George Hajishengallis et al., 2012; Khan et al., 2015).

As principais bactérias periodontopatogênicas são a *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Eubacterium*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Campylobacter rectus* e *Eikenella corrodens*. Contudo as *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis* e a *Treponema denticola* são consideradas como as principais bactérias para o desenvolvimento da periodontite. A *Porphyromonas gingivalis* tem sido identificada como “*keystone pathogen*”. Esta bactéria está envolvida num conjunto de estratégias específicas para suprimir o sistema imune do hospedeiro, atuando ao nível do periodonto e criando condições favoráveis para o aparecimento de outras bactérias (Abusleme et al., 2013; Ebersole et al., 2013; G. Hajishengallis & Lamont, 2012; George Hajishengallis et al., 2012; Yucel-Lindberg & Båge, 2013)

Diversos componentes bacterianos podem ser encontrados no biofilme dentário, designadamente: componentes bacterianos como LPS, peptidoglicanos, proteases e toxinas que iniciam o processo de inflamação. Os antígenos como os LPS e os peptidoglicanos vindos das bactérias são reconhecidos por *Toll like receptores*. A resposta inflamatória do hospedeiro ativa células de defesa, incluindo células polimorfonucleares, desencadeando uma resposta de diversos anticorpos à ação das bactérias. A ativação das células de defesa resulta na produção de mediadores inflamatórios, como citocinas e quimiocinas, prostaglandinas e enzimas proteolíticas como metaloproteinases (MMP) que alteram o tecido conjuntivo e o metabolismo ósseo. Os linfócitos B e T, neutrófilos e macrófagos medeiam a resposta imunoinflamatória do hospedeiro (Cekici et al., 2014; Darveau, 2010; Ding & Jin, 2014; Ohlrich et al., 2009; Yucel-Lindberg & Båge, 2013).

Os leucócitos PMN são o tipo de células mais abundantes no epitélio juncional e no fluído crevicular gengival, estimulando a produção de citocinas pro-inflamatórias, como a interleucina-1 (IL-1) e o fator de necrose tumoral (TNF- α), que aumenta o processo inflamatório (Ebersole et al., 2013; Khan et al., 2015).

Mais recentemente, estudos demonstraram que um subtipo dos linfócitos T CD4⁺ o Th17 contribuem para as lesões periodontais em periodontites crônicas. Os Th-17 são os únicos capazes de produzir interleucina 17 (IL-17) que estimula a produção de vários mediadores inflamatórios, como o TNF- α , prostaglandinas E2 (PGE₂), IL-6 e IL-1 β (Cifcibasi et al., 2015; Ohlrich et al., 2009; Yucel-Lindberg & Båge, 2013).

Muitas citocinas que estão normalmente implicadas na inflamação como as IL-1 β , IL-6, TNF α e as prostaglandinas E2, são encontradas em baixos níveis no fluido crevicular gengival, ao contrário do que acontece na doença periodontal (Darveau, 2010).

Níveis elevados de IL-6 no fluido crevicular gengival tem sido encontrados em pacientes com periodontite. Os níveis sistêmicos de IL-6 diminuem após tratamento periodontal não cirúrgico, resultando num melhor prognóstico (Ohlrich et al., 2009; Yucel-Lindberg & Båge, 2013).

A IL-1 e o TNF- α são os mediadores chave na patogénese da periodontite com potencial de desencadear, tanto a destruição osso pelo aumento da concentração de osteoclastos, como também de tecido conjuntivo gengival através do aumento da atividade das MMP. Após tratamento periodontal, as concentrações de ambas as citocinas são diminuídas. (Cekici et al., 2014; Ebersole et al., 2013)

À medida que começa a existir a transição da gengivite para a periodontite os linfócitos T deixam de estar implicados passando os linfócitos B a atuar no controlo da progressão das lesões, aumentando a produção de IL-1, IL-6 e PGE₂, o que leva a uma degradação do tecido conjuntivo e perda óssea. À medida que o tecido conjuntivo é destruído o epitélio juncional migra na direção apical (Ohlrich et al., 2009; Yucel-Lindberg & Båge, 2013).

2.3. A periodontite e as doenças sistémicas

Uma infeção local que afete uma pequena área do corpo pode levar a infeções subsequentes ou sintomas em outras áreas do corpo, como resultado da translocação da infeção ou da produção e libertação de toxinas na corrente sanguínea (Ebersole et al., 2013).

A doença periodontal tem demonstrado uma forte associação com o desenvolvimento de outras doenças inflamatórias crónicas ou infeções à distância. Doentes com artrite reumatóide têm oito vezes mais probabilidade de desenvolver periodontite quando

comparados com grupos controlo (Ebersole et al., 2013; Pischon et al., 2008).

Existe uma relação entre a periodontite com a doença coronária e os acidentes vasculares cerebrais (Fisher, Borgnakke, & Taylor, 2010; Otomo-Corgel, Pucher, Rethman, & Reynolds, 2012).

Alguns estudos referem que a periodontite pode estar relacionada com processos demenciais (Ebersole et al., 2013; Khan et al., 2015).

3. Manifestações extraintestinais da doença intestinal inflamatória

A DII é uma doença sistêmica que não pode ser vista como estando limitada apenas ao trato gastrointestinal, pois muitos doentes desenvolvem manifestações extraintestinais. Entre 6 a 47% desses doentes apresentam, pelo menos, uma manifestação extraintestinal, que pode estar presente antes do diagnóstico da DII. As múltiplas manifestações extra-intestinais podem ocorrer em cerca de 4,5% a 14,6% e a presença de uma manifestação aumenta o risco de desenvolver uma outra. As manifestações podem envolver qualquer órgão, interferindo na qualidade de vida dos doentes. A prevalência das manifestações extra-intestinais é maior na DC 38,3% do que na CU 33,2% (Harbord et al., 2016; Jose & Heyman, 2008; Karmiris et al., 2015; Levine & Burakoff, 2011; Vavricka et al., 2015).

As manifestações extra-intestinais mais comuns são as manifestações musculoesqueléticas, mucocutâneas e oftalmológicas (Ardizzone et al., 2008; Karmiris et al., 2015).

Outras manifestações extra-intestinais associadas à DII são as manifestações hematológicas, pancreáticas, cardiovasculares, tromboembólicas, neurológicas, pulmonares, urinárias e orais (Harbord et al., 2016; Jose & Heyman, 2008; Levine & Burakoff, 2011).

3.1. Manifestações músculo-esqueléticas

O envolvimento articular é a manifestação mais comum em doentes com DII, apresentando uma frequência 20 a 40%, sem diferença significativa entre a CU e a DC. Dentro das variadas manifestações articulares as mais descritas, tanto na população adulta, como jovem, são a artrite periférica e a artrite axial. Estas duas entidades clínicas eram conjuntamente denominadas de artrite enteropática e fazem parte de um grupo de espondiloartropatias soronegativas (Burisch et al., 2013; Harbord et al., 2016; Jose & Heyman, 2008; Vavricka et al., 2015).

A artrite periférica afeta cerca de 5 a 10% dos doentes com CU e 10 a 20% com DC e é mais prevalente que a artrite axial. O risco maior de desenvolver esta artrite está correlacionado com doentes que tenham DII envolvendo o cólon, doença perianal, eritema nodoso, estomatite aftosa, uveíte ou pioderma gangrenoso. O estudo de Oxford classificou as artropatias periféricas em dois tipos: tipo I, ou artrite oligoarticular, e tipo II, ou artrite poliarticular. A artrite tipo I tem comportamento agudo e autolimitado tendo o seu curso clínico em paralelo com a atividade da doença intestinal. Afeta menos de cinco grandes articulações como a sacroilíaca, joelho, tornozelo, cotovelo, ombros e pulso, sendo que a incidência maior ocorre no joelho. Por norma, a duração máxima das manifestações é de 10 semanas e não deixa danos permanentes nas articulações. A artrite tipo II tem distribuição simétrica, envolvendo cinco ou mais pequenas articulações, sendo a articulação metacarpofalângica a mais afetada. Os sintomas podem persistir por meses ou anos, ao contrário do que acontece na artrite tipo I, que não está relacionada com a atividade da doença intestinal tendo um percurso independente. O tratamento da inflamação intestinal, por norma, é suficiente para atenuar o quadro clínico da artrite periférica (Burisch et al., 2013; Harbord et al., 2016; Jose & Heyman, 2008; Vavricka et al., 2015).

Em relação à artropatia axial, ela cursa de forma independente da DII e pode manifestar-se como sacroileíte ou espondilite anquilosante. A espondilite anquilosante ocorre em cerca de 5 a 10% dos doentes, manifestando-se como um quadro clínico de lombalgia. A sacroileíte é observada radiograficamente em cerca de 25% dos doentes e é geralmente assintomática (Ardizzone et al., 2008; Jose & Heyman, 2008; Levine & Burakoff, 2011; Vavricka et al., 2015)

3.2. Manifestações oftalmológicas

Uma grande variedade de manifestações oculares têm sido referidas em doentes com DII. Cerca de 2 a 5% dos doentes apresentam estas manifestações, particularmente associadas com as manifestações músculo-esqueléticas. As lesões oculares ocorrem com mais frequência na DC (3,5 a 6,3%) do que na CU (1,6 a 4,6%). Dentro das inúmeras manifestações oftalmológicas as mais comuns na DII são a uveíte e a episclerite. A uveíte associada à CU é frequentemente bilateral, de início insidioso e de longa duração. Apresenta-se com um quadro de dor ocular, visão turva, fotofobia e

cefaleias. A episclerite pode ser indolor, apresentando-se com conjuntiva e esclerótica hiperêmica, acompanhadas ou não de prurido e sensação de ardor. Ao contrário do que acontece para a uveíte, a episclerite não requer qualquer tratamento específico para além do tratamento da doença intestinal subjacente (Ardizzone et al., 2008; Harbord et al., 2016; Levine & Burakoff, 2011; Vavricka et al., 2015).

3.3. Manifestações mucocutâneas

O envolvimento dermatológico foi descrito em cerca de 2 a 34% dos doentes com DII. A associação com a DII está estabelecida, podendo representar uma reação a antígenos da doença intestinal, pois, geralmente, estas manifestações coincidem com a exacerbação da doença intestinal. As duas manifestações mais comuns são o eritema nodoso e o pioderma gangrenoso (Ardizzone et al., 2008; Harbord et al., 2016; Levine & Burakoff, 2011; Vavricka et al., 2015).

O eritema nodoso é mais prevalente na DC ($\geq 15\%$) do que na CU (10%), sendo mais frequente no sexo feminino. Está associado às manifestações oculares e articulares. A sua ocorrência raramente precede o diagnóstico da DII e o quadro de atividade da doença está correlacionado com o curso da doença intestinal. As lesões podem ocorrer antes dos sintomas intestinais. Caracteriza-se clinicamente por nódulos subcutâneos de 1 a 5 cm de diâmetro, violáceos ou avermelhados, sensíveis ao toque. Afeta geralmente as superfícies extensoras das extremidades, particularmente a área tibial anterior (Ardizzone et al., 2008; Harbord et al., 2016; Vavricka et al., 2015).

O pioderma gangrenoso, mais raro e severo, é mais comum na CU do que na DC e afeta mais mulheres do que homens. Tem uma evolução clínica independente da atividade da doença intestinal podendo aparecer anos depois do diagnóstico da DII. Apresenta-se sob 4 tipos: clássico, pustular, bulhoso e vegetativo (Jose & Heyman, 2008b; Levine & Burakoff, 2011).

O síndrome “*sweet*”, ou dermatose neutrofílica febril aguda foi recentemente reconhecido como sendo uma manifestação extraintestinal da DII. É raro e afeta mulheres entre os 30 e os 50 anos de idade e caracteriza-se clinicamente por nódulos eritematosos, pápulas, ou placas inflamatórias localizadas, geralmente na face, no

pescoço, pernas, mãos e braços, ouvido externo e na cavidade oral. Esta patologia pode afetar entre 4,2- 39,7% dos doentes com CU e cerca de 33,1% na DC (Ardizzone et al., 2008; Harbord et al., 2016; Vavricka et al., 2015; Yüksel et al., 2009).

3.4. Manifestações hepatobiliares

Mais de 50% dos doentes com DII são afetados por manifestações hepatobiliares durante o curso da doença. A principal patologia hepatobiliar que está efetivamente associada à DII é a colangite esclerosante primária (Ardizzone et al., 2008; Levine & Burakoff, 2011; Vavricka et al., 2015).

Esta patologia é mais comum em doentes com CU do que com DC. Aproximadamente 2,4 a 7,5% dos doentes com CU tem colangite esclerosante primária. O seu aparecimento pode preceder os sintomas da DII contudo, pode não estar relacionada com a atividade, duração e extensão da doença intestinal. Trata-se de uma doença crónica e progressiva, cuja etiologia é desconhecida, caracterizada por inflamação, fibrose e estenoses dos ductos biliares aos níveis intra e extra-hepático. É considerada uma condição pré-maligna para o desenvolvimento de coloangiocarcinoma (Harbord et al., 2016; Jose & Heyman, 2008; Vavricka et al., 2015).

3.5. Manifestações ósseas

As manifestações ósseas mais prevalentes na DII são a osteoporose e a osteopénia sendo referidas em 23 a 59% dos doentes. Os fatores contribuintes são a inflamação intestinal crónica, tratamento com corticosteróides, idade, tabaco, baixa atividade física e défices nutricionais. Estas doenças são caracterizadas por apresentarem densidade óssea baixa, o que aumenta a fragilidade óssea e podendo levar a fraturas patológicas (Ardizzone et al., 2008; Harbord et al., 2016; Jose & Heyman, 2008).

3.6. Manifestações orais

Sendo a DII uma condição sistémica não é exceção o aparecimento de lesões externas ao trato gastrointestinal. As lesões orais podem ocorrer antes das intestinais ou em simultâneo (Crossman & Smith, 2013; Docktor et al., 2012; Jose & Heyman, 2008; Katsanos et al., 2015; Urse, 2014).

Em 1969, Dyes descreveu inicialmente as lesões orais nos doentes com DC. No mesmo ano, Dudeney e Todd reportaram outro caso de um doente que sofria de DC e que apresentava também lesões orais. A prevalência destas lesões na DII ocorre entre 5 a 50% dos doentes. Na DC, as manifestações orais são mais comuns comparativamente ao que é observado na CU (Dudeney, 1969; Katsanos et al., 2015; Lankarani et al., 2013; Lourenço, Hussein, Bologna, Sipahi, & Nico, 2010; Mays, Sarmadi, & Moutsopoulos, 2012; Woo, 2015).

A prevalência de lesões orais é particularmente comum em crianças (48 a 80%) comparando com os adultos (0,5 a 20%). Devido ao facto de a cavidade oral permitir um acesso fácil à examinação e à biópsia, a cavidade oral é a parte do trato gastrointestinal mais importante no diagnóstico da doença intestinal, especialmente em crianças (Szczeklik, Owczarek, Pytko-Polończyk, & Kęsek, 2012).

As úlceras aftosas são as lesões mais frequentes da mucosa oral nos doentes com DII, seguindo-se a piostomatite vegetante, língua geográfica, edema gengival, granulomatose orofacial, queilite angular, queilite granulomatosa e edema difuso da mucosa oral (Chi, Neville, Krayner, & Gonsalves, 2010; Lankarani et al., 2013; Mays et al., 2012; Paradowska, 2008).

Nos doentes com DC a prevalência das lesões orais está compreendida entre 20 a 50%. Esta parece ser mais elevada em doentes com atingimento do trato gastrointestinal proximal e/ou com envolvimento perianal. A estomatite aftosa são as lesões mais frequentemente observadas, ocorrendo entre 20 a 30% dos doentes com DC (Crossman & Smith, 2013; Jose & Heyman, 2008; Katsanos et al., 2015; Lourenço et al., 2010).

Os lábios são a área onde ocorrem mais lesões orais na DC. Em geral, as lesões orais nestes doentes surgem sob a forma de lesões mucocutâneas multifocais, de aspeto linear, nodular, ou polipóide. A mucosa com aspeto “pedra da calçada” devido ao edema nodular, é considerada patognomónica desta doença (Alawi, 2013; Daley & Armstrong, 2007; Harikishan, Reddy, Prasad, & Anitha, 2012; Lankarani et al., 2013; Ojha et al., 2007).

A DC associa-se igualmente à granulomatose orofacial, caracterizada por um edema crónico dos tecidos orais e faciais, em associação com úlceras orais e aumento do volume gengival (Alawi, 2013; Katsanos et al., 2015; Lankarani et al., 2013; Troiano et al., 2015).

Das diversas manifestações orais passíveis de ocorrer tanto na DC como na CU, a piostomatite vegetante torna-se mais relevante na CU sendo considerada um marcador específico dessa doença. As lesões das mucosas podem surgir em qualquer região da cavidade oral incluindo lábios, gengiva, mucosa jugal e mucosa vestibular, podendo ainda afetar o palato e a língua. A piostomatite vegetante pode ser vista em qualquer idade, mas é mais prevalente em doentes entre os 20 e 59 anos de idade. Clinicamente o doente apresenta febre e aumento dos gânglios linfáticos submandibulares (Boirivant & Cossu, 2012; Femiano et al., 2009; Lankarani et al., 2013; Lourenço et al., 2010).



Figura 3 - Úlcera aftosa na mucosa labial inferior

Fonte: Cedido por Laranjeiro N.



Figura 4 - Úlcera aftosa na mucosa oral

Fonte: Cedido por Laranjeiro N.



Figura 5- Queilite angular em ambas as comissuras labiais

Fonte: Cedido por Laranjeiro N.



Figura 6- Úlcera aftosa na mucosa labial inferior

Fonte: Cedido por Laranjeiro N.

4. A inter-relação entre a periodontite e a doença intestinal inflamatória

Tanto a DC como a periodontite são doenças complexas e de etiologia multifatorial. Uma resposta atípica das células T helper-1 (Th-1) com sobreprodução do IFN- γ é característica da DC. O IFN- γ ativa macrófagos que libertam citocinas inflamatórias incluindo TNF- α , IL-1 β , IL-6, que desencadeiam uma condição inflamatória crónica. Na periodontite níveis elevados de IFN- γ , IL-2, IL-10, IL-17 A e TNF- α foram observados em diversos estudos, demonstrando a participação das células Th1/Th2/Th17 na sua patogénese. A teoria da atividade intensiva das células T é vista atualmente como sendo a mais aceite para correlacionar as duas entidades patológicas (Gaffen & Hajishengallis, 2008; Hundorfean et al., 2012; Indriolo et al., 2011; Keskin et al., 2015).

Um estudo realizado por Szczeklik teve como objetivo examinar a prevalência de lesões orais em doentes adultos com DC e investigar como é que os níveis salivares de IL-1 β , IL-6 e TNF- α estão associados com a atividade e manifestações orais da DC. O estudo teve a participação de 95 doentes, dos quais 52 tinha DC em fase ativa e os restantes 43 encontravam-se em fase de remissão. Os autores concluíram que os doentes com DC ativa apresentavam níveis mais elevados de IL-1 β , IL-6 e TNF- α , quando comparados com grupos controlo. Foi também observado elevados níveis destas interleucinas na periodontite, pelo que, as duas entidades patológicas podem relacionar-se. Os resultados confirmaram que estas citocinas estão envolvidas na inflamação gastrointestinal podendo ser utilizadas como marcadores adicionais para se despistar a DC (Szczeklik et al., 2012).

Menegat comprovou que doentes com DII e periodontite apresentavam níveis mais elevados de IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-25, IL-33, IL-10 e INF- γ nas bolsas periodontais, quando comparados com os níveis intestinais, nos mesmos doentes. Os níveis das citocinas era reduzido no intestino pelo facto de cerca 75% dos doentes estarem num estadio de remissão da doença. Existe uma elevada correlação entre a IL-6 e a IL-23 no tecido gengival. A IL-23 induz a produção de IL-6 e IL-17 na inflamação intestinal. A IL-25 e IL-33 são citocinas associadas com a resposta das células Th2 (Menegat et al., 2016).

Habanesh realizou um estudo controlo em pacientes na Jordânia, para comprovar a relação entre a DII e a periodontite. O estudo incluiu uma população de 260 indivíduos, dos quais 101 apresentavam CU, 59 DC e 100 eram saudáveis. Este trabalho revelou existir uma correlação entre a periodontite com a CU e a DC. A doença periodontal nos doentes com CU revelou-se generalizada e mais severa, quando comparado com o grupo controlo que não apresentava qualquer sintomatologia de DII. As percentagens da relação entre a periodontite e a CU foram mais elevadas, visto que existia um baixo número de doentes com DC (Habashneh, Khader, Alhumouz, Jadallah, & Ajlouni, 2012).

Gieorgijewska realizou um estudo para avaliar a evolução da DP com doentes diagnosticados com DII. O estudo foi realizado em 75 doentes, 57 com DC e 18 com CU. Dos resultados concluiu-se que a forma generalizada de periodontite (moderada e severa) era predominante, sendo observada em 30% dos doentes com DC e apenas 16% com CU (Gieorgijewska et al., 2011).

Existem poucas revisões sistemáticas acerca da condição oral dos doentes com DII. Os doentes com DII são mais suscetíveis à destruição periodontal quando comparados com a população em geral. A cárie dentária é também uma doença muitas vezes associada à DC visto estes doentes terem maior predisposição. Grossner realizou um estudo controlo sobre a prevalência de cárie e da DP em doentes com DII. O estudo teve como amostra 62 doentes com DII dos quais 46 com DC, 16 com CU e 59 indivíduos saudáveis como controlo. Concluíram que, os doentes com DII apresentaram maior presença de lesões orais sendo a prevalência de cárie também maior em cerca de 40% (Grossner-Schreiber et al., 2006; Szymanska et al., 2014).

Figueredo num estudo realizado sobre a expressão de citocinas no soro e no fluido crevicular gengival de doentes com DII, verificou que os níveis de IL-18 no soro, estavam elevados, tanto de doentes com DC, como CU, quando comparados com o grupo controlo. Os níveis sorológicos de IL-18 em doentes com CU pode aumentar os níveis de IL-1 β no fluido crevicular gengival. Esta correlação parece ter importância relativa na associação das duas doenças, visto que a IL-1 β é a citocina chave da patogénese da doença periodontal (Figueredo et al., 2011).

Um estudo prospectivo de Vavricka teve como objetivo avaliar a prevalência de periodontite em doentes com DII. A amostra contou com 113 pacientes dos quais 69 tinham DC e 44 CU, o grupo controlo era composto por 130 indivíduos saudáveis. Os resultados demonstraram que a gengivite e a periodontite são mais prevalentes nestes doentes, comparando com grupos controlo e que a doença periodontal está também relacionada com doença perianal. Os autores concluíram que a severidade e extensão da doença periodontal são maiores nestes doentes, podendo-se concluir, que a periodontite poderá ser definida como sendo mais uma manifestação extraintestinal da DII. Não se conseguiu demonstrar inequivocamente que as duas entidades patológicas tenham alguma relação, como por exemplo, entre a periodontite e a diabetes, porém, a tendência no estudo foi para que os doentes com DII tivessem doença periodontal mais severa. Mais estudos são necessários para comprovar a existência de relação (Vavricka et al., 2013).

Observou-se que existe uma forte associação genética entre a DP e a DII. O gene NOD2/CARD15 foi observada em doentes com DC. Algumas variantes desse gene estão envolvidas na mediação de citocinas na resposta inflamatória dos tecidos periodontais, o que afeta a interação entre a periodontite e a DC. Existem muitas similaridades na fisiopatologia das duas doenças, ambas são doenças inflamatórias crônicas com episódios intermitentes e agudos, tendo citocinas similares (IL-1, IL-6 e IL-8), envolvidas na degradação dos tecidos. O estudo de Stein e realizado em 147 doentes com DC, concluiu que cerca de 36,7 % dos pacientes do estudo apresentavam alterações nos tecidos moles da cavidade oral. Existia uma alta prevalência, mas uma moderada severidade de periodontite nos doentes com doença de Crohn (Stein et al., 2010).

Brito estudou a prevalência de periodontite e o índice de CPOD (dentes cariados, perdidos e obturados) em doentes com DC e CU. Participaram 99 indivíduos com DC, 80 com CU e 74 eram indivíduos saudáveis do grupo controlo. Os doentes com estas duas doenças apresentavam pior higiene oral, quando comparados com grupos controlo. A prevalência da periodontite foi substancialmente mais elevada nestes doentes. Este resultado vai ao encontro dos estudos de Flemming (1991), que mostraram uma maior prevalência da periodontite nesse mesmo grupo de doentes. Os fumadores apresentavam sempre mais periodontite. Doentes não fumadores com DC e CU tinham bolsas

periodontais mais profundas do que os grupos de controlo (Brito et al., 2008; Flemmig, Shanahan, & Miyasaki, 1991)

A etiologia da DC e da periodontite pode estar baseada na existência fatores exógenos e endógenos comuns. Anormalidades no controlo do funcionamento das citocinas são o passo inicial para ligar a etiopatologia das duas doenças. O TNF- α tem vindo a ser estudado desde há muitos anos. Níveis elevados dessa citocina são encontrados no trato gastrointestinal e nas dejeções de doentes com DC assim como no fluído crevicular gengival de doentes com periodontite. Um estudo recente de Schulz concluiu que a DC é uma desordem inflamatória que é iniciada e mantida por fatores de risco endógenos e exógenos incluindo lesões orais. Os resultados mostraram uma significativa associação entre os dois promotores de polimorfismo do gene TNF- α (rs1800629/rs361525) e manifestações nos tecidos moles da cavidade oral de doentes com DC (Schulz et al., 2014).

Vassiliki realizou um estudo de caso controlo sobre a prevalência de cáries e doença periodontal em crianças e adolescentes com doença intestinal inflamatória. Do estudo, fizeram parte 55 indivíduos (25 sexo masculino e 30 sexo feminino), com idades compreendidas entre os 4 e os 18 anos, com diagnóstico prévio de CU ou DC, o grupo controlo teve a participação de 55 indivíduos com hábitos de higiene oral adequados. A investigação demonstrou que os doentes com DII tem significativamente pior higiene oral quando comparados com o grupo controlo. Estes doentes apresentaram índices de cárie dentária superiores, nenhum tinha saúde periodontal, mais se metade revelou gengivite, e cerca de 9% apresentava pelo menos uma localização com bolsas periodontais de 4 ou 5 mm. Os autores consideraram que o estudo teve como maior limitação o facto de todos os doentes estarem em remissão e não expressarem um quadro clínico ativo da DII. No entanto, concluíram que os resultados indicam para a necessidade de especial atenção nos cuidados de saúde oral das crianças e adolescentes com DII otimizando a prevenção (Koutsochristou et al., 2015).

III. CONCLUSÃO

O perfil de susceptibilidade individual para a periodontite e para a DII deve ser determinado de forma a possibilitar a utilização das terapêuticas mais adequadas e que possam restituir o equilíbrio imunológico, o que, consequentemente auxiliará no controlo quer da periodontite quer da DII.

A associação entre a DII e a periodontite é um problema clínico que requer abordagem multidisciplinar para promover uma melhoria na qualidade de vida destes doentes.

A DII é uma doença sistémica cujas manifestações clínicas podem envolver qualquer outro órgão, através de um conjunto de processos não completamente identificados.

É fundamental reconhecer clinicamente as manifestações extraintestinais da DII, para que haja o diagnóstico precoce e o tratamento seja bem sucedido.

É possível que exista associação entre a periodontite e a DII. A presença concomitante destas duas doenças agrava a sintomatologia de ambas. A DII poderá ser um novo factor de risco da doença periodontal.

Apesar das evidências existirem na relação destas duas entidades clínicas, mais estudos são necessários para se retirarem conclusões consistentes que as inter-relacionem.

IV. BIBLIOGRAFIA

- Abusleme, L., Dupuy, A. K., Dutzan, N., Silva, N., Burleson, J. A., Strausbaugh, L. D., ... Diaz, P. I. (2013). The subgingival microbiome in health and periodontitis and its relationship with community biomass and inflammation. *The ISME Journal*, 7(5), 1016–1025. <http://doi.org/10.1038/ismej.2012.174>
- Alawi, F. (2013). An Update on Granulomatous Diseases of the Oral Tissues. *Dental Clinics of North America*, 57(4), 657–671. <http://doi.org/10.1016/j.cden.2013.07.004>
- Ananthakrishnan, A. (2015). Epidemiology and risk factors for IBD. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 12(4), 205–217. <http://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.34>
- Ananthakrishnan, A. N., Higuchi, L. M., Huang, E. S., Khalili, H., Richter, J. M., & Charles S. Fuchs, and A. T. C. (2012). Aspirin, Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use, and Risk for Crohn Disease Ulcerative Colitis: A Cohort Study. *Annals of Internal Medicine*, 156(5), 350–359. <http://doi.org/10.1059/0003-4819-156-5-201203060-00007>.Aspirin
- Ardizzone, S., Puttini, P. S., Cassinotti, A., & Porro, G. B. (2008). Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Digestive and Liver Disease*, 40(1), S253–S259. [http://doi.org/10.1016/S1590-8658\(08\)60534-4](http://doi.org/10.1016/S1590-8658(08)60534-4)
- Baumgart, D. C., & Sandborn, W. J. (2012). Crohn's disease. *The Lancet*, 380(9853), 1590–1605. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60026-9](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60026-9)
- Bernstein, C., Eliakim, A., Fedail, S., Fried, M., Garry, R., Goh, K.-L., ... LeMair, A. (2015). World Gastroenterology Organization Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease. *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*, (August), 36. <http://doi.org/10.1055/s-2004-826083>
- Boirivant, M., & Cossu, A. (2012). Inflammatory bowel disease. *Oral Diseases*, 18(1), 1–15. <http://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2011.01811.x>
- Brito, F., Barros, F. C. De, Zaltman, C., Pugas Carvalho, A. T., De Vasconcellos Carneiro, A. J., Fischer, R. G., ... De Silva Figueredo, C. M. (2008). Prevalence of periodontitis and DMFT index in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(6), 555–560. <http://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01231.x>

- Burisch, J., Jess, T., Martinato, M., & Lakatos, P. L. (2013). The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *Journal of Crohn's and Colitis*, 7(4), 322–337. <http://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.01.010>
- Carbonnel, F., Colombel, J. F., Filippi, J., Katsanos, K., Peyrin-Biroulet, L., Allez, M., ... Laharie, D. (2015). Methotrexate for corticosteroid-dependent ulcerative colitis: Results of a placebo randomized controlled trial. *Journal of Crohn's and Colitis*, 9, S14–S15. [http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085\(15\)30480-7](http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(15)30480-7)
- Castaño-Milla, C., Chaparro, M., Gisbert, J. P., Castano-Milla C. Chaparro M. Gisbert J.P., Castaño-Milla, C., Chaparro, M., & Gisbert, J. P. (2014). Systematic review with meta-analysis: the declining risk of colorectal cancer in ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 39(7), 645–59. <http://doi.org/10.1111/apt.12651>
- Cekici, A., Kantarci, A., Hasturk, H., & Van Dyke, T. E. (2014). Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology* 2000, 64(1), 57–80. <http://doi.org/10.1111/prd.12002>
- Chapple, I. L. C. (2014). Time to take periodontitis seriously. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 348(apr10_1), g2645. <http://doi.org/10.1136/bmj.g2645>
- Chi, A. C., Neville, B. W., Krayner, J. W., & Gonsalves, W. C. (2010). Oral manifestations of systemic disease. *American Family Physician*, 82(11), 1381–8. [http://doi.org/10.1016/S0733-8635\(02\)00066-9](http://doi.org/10.1016/S0733-8635(02)00066-9)
- Cifcibasi, E., Ciblak, M., Kiran, B., Badur, S., Firatli, E., Issever, H., & Cintan, S. (2015). The role of activated cytotoxic T cells in etiopathogenesis of periodontal disease: does it harm or does it heal? *Scientific Reports*, 5, 9262. <http://doi.org/10.1038/srep09262>
- Conrad, K., Roggenbuck, D., & Laass, M. W. (2014). Diagnosis and classification of ulcerative colitis. *Autoimmunity Reviews*, 13(4–5), 463–466. <http://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.028>
- Cornish, J. a, Tan, E., Simillis, C., Clark, S. K., Teare, J., & Tekkis, P. P. (2008). The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *The American Journal of Gastroenterology*, 103(9), 2394–2400. <http://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.02064.x>
- Costa, J., Magro, F., Caldeira, D., Alarcão, J., Sousa, R., & Vaz-Carneiro, A. (2013). Infliximab Reduces Hospitalizations and Surgery Interventions in Patients With

- Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 19(10), 2098–2110. <http://doi.org/10.1097/MIB.0b013e31829936c2>
- Crossman, T., & Smith, H. E. (2013). Oral manifestations of systemic disease. *InnovAiT: Education and Inspiration for General Practice*. <http://doi.org/10.1177/1755738013496401>
- D’Haens, G., Sandborn, W. J., Feagan, B. G., Geboes, K., Hanauer, S. B., Irvine, E. J., ... Sutherland, L. R. (2007). A Review of Activity Indices and Efficacy End Points for Clinical Trials of Medical Therapy in Adults With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*, 132(2), 763–786. <http://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.12.038>
- Da, W., Zhu, J., Wang, L., & Lu, Y. (2013). Adalimumab for Crohn’s disease after infliximab treatment failure: a systematic review. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 25(8), 885–891. <http://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32836220ab>
- Daley, T. D., & Armstrong, J. E. (2007). Oral manifestations of gastrointestinal diseases. *Canadian Journal of Gastroenterology = Journal Canadien de Gastroenterologie*, 21(4), 241–4. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17431513>
- Danese, S., & Fiocchi, C. (2011). Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine*, 365(18), 1713–1725. <http://doi.org/10.1056/NEJMr1102942>
- Darveau, R. P. (2010). Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nature Reviews. Microbiology*, 8(7), 481–90. <http://doi.org/10.1038/nrmicro2337>
- Dassopoulos, T., Sultan, S., Falck-Ytter, Y. T., Inadomi, J. M., & Hanauer, S. B. (2013). American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Use of Thiopurines, Methotrexate, and Anti-TNF- α Biologic Drugs for the Induction and Maintenance of Remission in Inflammatory Crohn’s Disease. *Gastroenterology*, 145, 1459–1463. <http://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.10.046>
- Dignass, A., Eliakim, R., Magro, F., Maaser, C., Chowers, Y., Geboes, K., ... Van Assche, G. (2012). Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn’s and Colitis*, 6(10), 965–990. <http://doi.org/10.1016/j.crohns.2012.09.003>
- Ding, P. H., & Jin, L. J. (2014). The role of lipopolysaccharide-binding protein in innate immunity: A revisit and its relevance to oral/periodontal health. *Journal of*

- Periodontal Research*, 49(1), 1–9. <http://doi.org/10.1111/jre.12081>
- Docktor, M. J., Paster, B. J., Abramowicz, S., Ingram, J., Wang, Y. E., Correll, M., ... Bousvaros, A. (2012). Alterations in diversity of the oral microbiome in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 18(5), 935–942. <http://doi.org/10.1002/ibd.21874>
- Dudeney, T. P. (1969). Crohn's disease of the mouth. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 62(12), 1237. JOUR. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1815449/>
- Ebersole, J. L., Dawson, D. R., Morford, L. A., Peyyala, R., Miller, C. S., & González, O. A. (2013). Periodontal disease immunology: “Double indemnity” in protecting the host. *Periodontology 2000*, 62(1), 163–202. <http://doi.org/10.1111/prd.12005>
- Femiano, F., Lanza, A., Buonaiuto, C., Perillo, L., Dell'Ermo, A., & Cirillo, N. (2009). Pyostomatitis vegetans: a review of the literature. *Medicina Oral, Patología Oral Y Cirugía Bucal*, 14(3), E114–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19242389>
- Figueredo, C. M., Brito, F., Barros, F. C., Menegat, J. S. B., Pedreira, R. R., Fischer, R. G., & Gustafsson, a. (2011). Expression of cytokines in the gingival crevicular fluid and serum from patients with inflammatory bowel disease and untreated chronic periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, 46(1), 141–6. <http://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2010.01303.x>
- Fisher, M. A., Borgnakke, W. S., & Taylor, G. W. (2010). Periodontal disease as a risk marker in coronary heart disease and chronic kidney disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 19(6), 519–526. <http://doi.org/10.1097/MNH.0b013e32833eda38>
- Flemmig, T. F., Shanahan, F., & Miyasaki, K. T. (1991). Prevalence and severity of periodontal disease in patients with inflammatory bowel disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 18(9), 690–697. <http://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1991.tb00111.x>
- Ford, A. C., & Peyrin-Biroulet, L. (2013). Opportunistic Infections With Anti-Tumor Necrosis Factor- α Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *The American Journal of Gastroenterology*, 108(8), 1268–1276. <http://doi.org/10.1038/ajg.2013.138>
- Frolkis, A., Dieleman, L. A., Barkema, H. W., Panaccione, R., Ghosh, S., Fedorak, R.

- N., ... Alberta IBD Consortium. (2013). Environment and the inflammatory bowel diseases. *Canadian Journal of Gastroenterology = Journal Canadien de Gastroenterologie*, 27(3), e18-24. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23516681>
- Gaffen, S. L., & Hajishengallis, G. (2008). A new inflammatory cytokine on the block: re-thinking periodontal disease and the Th1/Th2 paradigm in the context of Th17 cells and IL-17. *Journal of Dental Research*, 87(9), 817–28. <http://doi.org/10.1177/154405910808700908>
- Gieorgijewska, A., Adamczyk-Mościcka, M., Pawlik, M., Krajewski, J., Górska, R., Rydzewska, G., & Franek, E. (2011). Periodontal status evaluation in patients with diagnosed IBD: Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterologia Polska*, 18(1), 8–11.
- Grossner-Schreiber, B., Fetter, T., Hedderich, J., Kocher, T., Schreiber, S., & Jepsen, S. (2006). Prevalence of dental caries and periodontal disease in patients with inflammatory bowel disease: a case-control study. *Journal of Clinical Periodontology*, 33(7), 478–484. <http://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2006.00942.x>
- Habashneh, R. A., Khader, Y. S., Alhumouz, M. K., Jadallah, K., & Ajlouni, Y. (2012). The association between inflammatory bowel disease and periodontitis among Jordanians: a case-control study. *Journal of Periodontal Research*, 47(3), 293–298. <http://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2011.01431.x>
- Hajishengallis, G., Darveau, R. P., & Curtis, M. a. (2012). The keystone-pathogen hypothesis. *Nature Reviews. Microbiology*, 10(10), 717–25. <http://doi.org/10.1038/nrmicro2873>
- Hajishengallis, G., & Lamont, R. J. (2012). Beyond the red complex and into more complexity: The polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. *Molecular Oral Microbiology*, 27(6), 409–419. <http://doi.org/10.1111/j.2041-1014.2012.00663.x>
- Harbord, M., Annese, V., Vavricka, S. R., Allez, M., Barreiro-de Acosta, M., Boberg, K. M., ... Carbonnel, F. (2016). The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 10(3), 239–254. <http://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv213>
- Harikishan, G., Reddy, N. R., Prasad, H., & Anitha, S. (2012). Oral Crohn's disease without intestinal manifestations. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*,

- 4(Suppl 2), S431-4. <http://doi.org/10.4103/0975-7406.100322>
- Harries, A. D., Baird, A., & Rhodes, J. (1982). Non-smoking: a feature of ulcerative colitis. *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)*, 284(6317), 706. JOUR. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1496690/>
- Hart, A. L., & Ng, S. C. (2015). Crohn's disease. *Medicine*, 43(5), 282–290. <http://doi.org/10.1016/j.mpmed.2015.02.006>
- Ho, G.-T., Boyapati, R., & Satsangi, J. (2015). Ulcerative colitis. *Medicine*, 43(5), 276–281. <http://doi.org/10.1016/j.mpmed.2015.02.004>
- Hou, J. K., Abraham, B., & El-Serag, H. (2011). Dietary Intake and Risk of Developing Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review of the Literature. *The American Journal of Gastroenterology*, 106(4), 563–573. <http://doi.org/10.1038/ajg.2011.44>
- Hundorfean, G., Neurath, M. F., & Mudter, J. (2012). Functional relevance of T helper 17 (Th17) cells and the IL-17 cytokine family in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 18(1), 180–186. <http://doi.org/10.1002/ibd.21677>
- Indriolo, A., Greco, S., Ravelli, P., & Fagioli, S. (2011). What can we learn about biofilm/host interactions from the study of inflammatory bowel disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 38(SUPPL. 11), 36–43. <http://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01680.x>
- Jose, F. A., & Heyman, M. B. (2008). Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 46(2), 124–133. JOUR. <http://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318093f4b0>
- Kaistha, A., & Levine, J. (2014). Inflammatory bowel disease: the classic gastrointestinal autoimmune disease. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, 44(11), 328–34. <http://doi.org/10.1016/j.cppeds.2014.10.003>
- Karmiris, K., Avgerinos, A., Tavernaraki, A., Zeglinas, C., Karatzas, P., Koukouratos, T., ... Koutroubakis, I. E. (2016). Prevalence and Characteristics of Extra-intestinal Manifestations in a Large Cohort of Greek Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 10(4), 429–436. <http://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv232>
- Katsanos, K. H., Torres, J., Roda, G., Brygo, A., Delaporte, E., & Colombel, J. F. (2015). Review article: Non-malignant oral manifestations in inflammatory

- bowel diseases. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 42(1), 40–60.
<http://doi.org/10.1111/apt.13217>
- Keskin, M., Zeidan-Chulia, F., Gursoy, M., Kononen, E., Rautava, J., & Gursoy, U. K. (2015). Two Cheers for Crohn's Disease and Periodontitis: Beta-Defensin-2 as an Actionable Target to Intervene on Two Clinically Distinct Diseases. *Omics : A Journal of Integrative Biology*, 19(8), 443–450.
<http://doi.org/10.1089/omi.2015.0077>
- Khalili, H., Higuchi, L. M., Ananthakrishnan, A. N., Richter, J. M., Feskanich, D., Fuchs, C. S., & Chan, A. T. (2013). Oral contraceptives, reproductive factors and risk of inflammatory bowel disease. *Gut*, 62(8), 1153–9.
<http://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302362>
- Khan, S. A., Kong, E. F., Meiller, T. F., & Jabra-Rizk, M. A. (2015). Periodontal Diseases: Bug Induced, Host Promoted. *PLoS Pathogens*, 11(7), e1004952.
<http://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004952>
- Koutsochristou, V., Zellos, A., Dimakou, K., Panayotou, I., Siahianidou, S., Roma-Giannikou, E., & Tsami, A. (2015). Dental Caries and Periodontal Disease in Children and Adolescents with Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 21(8), 1839–1846. GEN.
<http://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000452>
- Kronman, M. P., Zaoutis, T. E., Haynes, K., Feng, R., & Coffin, S. E. (2012). Antibiotic Exposure and IBD Development Among Children: A Population-Based Cohort Study. *Pediatrics*, 130(4), e794–e803.
<http://doi.org/10.1542/peds.2011-3886>
- Langholz, E. (2010). Current trends in inflammatory bowel disease: the natural history. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 3(2), 77–86.
<http://doi.org/10.1177/1756283X10361304>
- Lankarani, K. B., Sivandzadeh, G. R., & Hassanpour, S. (2013). Oral manifestation in inflammatory bowel disease: a review. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 19(46), 8571–9. <http://doi.org/10.3748/wjg.v19.i46.8571>
- Laranjeira, N., Valido, S., Fonseca, J., Coutinho, R., & Leitão, J. (2014). Manifestações Orais da Colite Ulcerosa. *O Jornal Dentistry*, 1(8), 22–4.
- Leslie, W. D., Miller, N., Rogala, L., & Bernstein, C. N. (2008). Vitamin D status and bone density in recently diagnosed inflammatory bowel disease: The Manitoba IBD Cohort Study. *American Journal of Gastroenterology*, 103(6), 1451–1459.

- <http://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01753.x>
- Levine, J. S., & Burakoff, R. (2011). Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology & Hepatology*, 7(4), 235–241. JOUR. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3127025/>
- Liu, B., Faller, L. L., Klitgord, N., Mazumdar, V., Ghodsi, M., Sommer, D. D., ... Amar, S. (2012). Deep sequencing of the oral microbiome reveals signatures of periodontal disease. *PLoS ONE*, 7(6). <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0037919>
- Liu, T.-C., & Stappenbeck, T. S. (2016). Genetics and Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 11(1), 127–148. <http://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012615-044152>
- Long, M., & Ponder. (2013). A clinical review of recent findings in the epidemiology of inflammatory bowel disease. *Clinical Epidemiology*, 237. <http://doi.org/10.2147/CLEP.S33961>
- Lourenço, S. V, Hussein, T. P., Bologna, S. B., Sipahi, a M., & Nico, M. M. S. (2010). Oral manifestations of inflammatory bowel disease: a review based on the observation of six cases. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 24(2), 204–207. <http://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03304.x>
- M Chan, S. S., BChir, M., Luben, R., van Schaik, F., Oldenburg, B., Bas Bueno-de-Mesquita, H., ... ChB, M. (2014). Carbohydrate Intake in the Etiology of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*, 20(11), 2013–2021. <http://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000168>
- Mayberry, J. F., Lobo, A., Ford, A. C., & Thomas, A. (2013). NICE clinical guideline (CG152): The management of Crohn's disease in adults, children and young people. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 37(2), 195–203. <http://doi.org/10.1111/apt.12102>
- Mays, J. W., Sarmadi, M., & Moutsopoulos, N. M. (2012). Oral manifestations of systemic autoimmune and inflammatory diseases: Diagnosis and clinical management. *Journal of Evidence-Based Dental Practice*, 12(3 SUPPL.), 265–282. [http://doi.org/10.1016/S1532-3382\(12\)70051-9](http://doi.org/10.1016/S1532-3382(12)70051-9)
- Menegat, J. S. B., Lira-Junior, R., Siqueira, M. A., Brito, F., Carvalho, A. T., Fischer, R. G., & Figueredo, C. M. (2016). Cytokine expression in gingival and intestinal tissues of patients with periodontitis and inflammatory bowel disease: An

- exploratory study. *Archives of Oral Biology*, 66, 141–146.
<http://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2016.02.018>
- Neurath, M. F. (2014). Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nature Reviews Immunology*, 14(5), 329–342. <http://doi.org/10.1038/nri3661>
- Ohlrich, E. J., Cullinan, M. P., & Seymour, G. J. (2009). The immunopathogenesis of periodontal disease. *Australian Dental Journal*, 54, S2–S10.
<http://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2009.01139.x>
- Ojha, J., Cohen, D. M., Islam, N. M., Stewart, C. M., Katz, J., & Bhattacharyya, I. (2007). Gingival involvement in Crohn disease. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 138(12), 1574–81–5.
<http://doi.org/10.14219/jada.archive.2007.0106>
- Ordás, I., Eckmann, L., Talamini, M., Baumgart, D. C., & Sandborn, W. J. (2012). Ulcerative colitis. *The Lancet*, 380(9853), 1606–1619.
[http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60150-0](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60150-0)
- Otomo-Corgel, J., Pucher, J. J., Rethman, M. P., & Reynolds, M. A. (2012). State of the science: Chronic periodontitis and systemic health. *Journal of Evidence-Based Dental Practice*, 12(3 SUPPL.), 20–28. [http://doi.org/10.1016/S1532-3382\(12\)70006-4](http://doi.org/10.1016/S1532-3382(12)70006-4)
- Paradowska, A. (2008). Oral mucosa at Crohn ' s disease. *Gastroenterologia Polska*, 15(5), 309–311.
- Pischon, N., Pischon, T., Kröger, J., Gülmez, E., Kleber, B.-M., Bernimoulin, J.-P., ... Detert, J. (2008). Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis. *Journal of Periodontology*, 79(6), 979–86.
<http://doi.org/10.1902/jop.2008.070501>
- Rebelo, A., Rosa, B., Moreira, M. J., & Cotter, J. (2011). Da Classificação de Viena para a Nova Classificação de Montreal: Caracterização Fenotípica e Evolução Clínica da Doença de Crohn. *Jornal Português de Gastreenterologia*, 18(2), 99–100. Retrieved from
http://www.scielo.gpeari.mctes.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0872-81782011000200013&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
- Schulz, S., Reichert, S., Streetz, K., Trautwein, C., Reichert, Y., Gläser, C., ... Stein, J. M. (2014). Tumor Necrosis Factor- α and Oral Inflammation in Patients With Crohn Disease. *J Periodontol*, 85(10), 1424–1431.
<http://doi.org/10.1902/jop.2014.130644>

- Sheehan, D., Moran, C., & Shanahan, F. (2015). The microbiota in inflammatory bowel disease. *Journal of Gastroenterology*, 50(5), 495–507.
<http://doi.org/10.1007/s00535-015-1064-1>
- Singh, U. P., Singh, N. P., Murphy, E. A., Price, R. L., Fayad, R., Nagarkatti, M., & Nagarkatti, P. S. (2016). Chemokine and cytokine levels in inflammatory bowel disease patients. *Cytokine*, 77, 44–49. <http://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.10.008>
- Stein, J. M., Lammert, F., Zimmer, V., Granzow, M., Reichert, S., Schulz, S., ... Conrads, G. (2010). Clinical periodontal and microbiologic parameters in patients with Crohn's disease with consideration of the CARD15 genotype. *The Journal of Periodontology*, 81(April), 535–545.
<http://doi.org/10.1902/jop.2009.090563>
- Szczeklik, K., Owczarek, D., Pytko-Polończyk, J., & Kęsek, B. (2012). Proinflammatory cytokines in the saliva of patients with active and non- active Crohn's disease. *Polish Archives of Internal Medicine*, 122(5).
- Szymanska, S., Lördal, M., Rathnayake, N., Gustafsson, A., & Johannsen, A. (2014). Dental caries, prevalence and risk factors in patients with Crohn's disease. *PLoS ONE*, 9(3), 1–5. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0091059>
- Travis, S. P. L., Higgins, P. D. R., Orchard, T., Van Der Woude, C. J., Panaccione, R., Bitton, A., ... D'Haens, G. (2011). Review article: Defining remission in ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 34(2), 113–124.
<http://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04701.x>
- Troiano, G., Dioguardi, M., Giannatempo, G., Laino, L., Testa, N. F., Cocchi, R., ... Lo Muzio, L. (2015). Orofacial granulomatosis: Clinical signs of different pathologies. *Medical Principles and Practice*, 24(2), 117–122.
<http://doi.org/10.1159/000369810>
- Urse, G. N. (2014). Systemic Disease Manifestations in the Oral Cavity. *Osteopathic Family Physician*, 6(3), 16–21.
- Van Assche, G., Dignass, A., Reinisch, W., van der Woude, C. J., Sturm, A., De Vos, M., ... Lindsay, J. (2010). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *Journal of Crohn's and Colitis*, 4(1), 63–101. <http://doi.org/10.1016/j.crohns.2009.09.009>
- Vavricka, S. R., Manser, C. N., Hediger, S., Vögelin, M., Scharl, M., Biedermann, L., ... Frei, P. (2013). Periodontitis and gingivitis in inflammatory bowel disease: a case-control study. *Inflammatory Bowel Diseases*, 19(13), 2768–77.

- <http://doi.org/10.1097/01.MIB.0000438356.84263.3b>
- Vavricka, S. R., Schoepfer, A., Scharl, M., Lakatos, P. L., Navarini, A., & Rogler, G. (2015). Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 21(8), 1982–1992. JOUR.
<http://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000392>
- Viennot, S., Deleporte, a, Moussata, D., Nancey, S., Flourié, B., & Reimund, J.-M. (2009). Colon cancer in inflammatory bowel disease: recent trends, questions and answers. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 33 Suppl 3, S190-201.
[http://doi.org/10.1016/S0399-8320\(09\)73154-9](http://doi.org/10.1016/S0399-8320(09)73154-9)
- Wedlake, L., Slack, N., Andreyev, H. J. N., & Whelan, K. (2014). Fiber in the treatment and maintenance of inflammatory bowel disease: a systematic review of randomized controlled trials. *Inflammatory Bowel Diseases*, 20(3), 576–86.
<http://doi.org/10.1097/01.MIB.0000437984.92565.31>
- Woo, V. L. (2015). Oral Manifestations of Crohn's Disease: A Case Report and Review of the Literature. *Case Reports in Dentistry*, 2015(Figure 1), 1–6.
<http://doi.org/10.1155/2015/830472>
- Yucel-Lindberg, T., & Båge, T. (2013). Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 15(August), e7.
<http://doi.org/10.1017/erm.2013.8>
- Yüksel, I., Başar, Ö., Ataseven, H., Ertuğrul, I., Arhan, M., Ibiş, M., ... Şaşmaz, N. (2009). Mucocutaneous manifestations in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 15(4), 546–550. <http://doi.org/10.1002/ibd.20807>
- Zhang, Y.-Z., & Li, Y.-Y. (2014). Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World Journal of Gastroenterology*, 20(1), 91–9. <http://doi.org/10.3748/wjg.v20.i1.91>
- Zorzi, F., Monteleone, I., Sarra, M., Calabrese, E., Marafini, I., Cretella, M., ... Monteleone, G. (2013). Distinct Profiles of Effector Cytokines Mark the Different Phases of Crohn's Disease. *PLoS ONE*, 8(1), e54562.
<http://doi.org/10.1371/journal.pone.0054562>

